FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959.

THÈSE N° 635

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

B L A Y O, Marie-Claude
née le 5 Septembre 1930 à PONTIVY (Morbihan)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19

EFFETS HEMODYNAMIQUES ET ELECTROCARDIOGRAPHIQUES DE LA NORADRENALINE

ETUDES EXPERIMENTALES CHEZ LE CHIEN ANESTHESIE, VAGOTOMISE, RACHI-ANESTHESIE ET EN COLLAPSUS CARDIO-VASCULAIRE

Président : M. P. MOLLARET , *Professeur*

Travail effectué au Laboratoire du Centre de réanimation respiratoire
Clinique des Maladies infectieuses - Hôpital Claude Bernard

EDITIONS A. G. E. M. P. - 8, RUE DANTE - PARIS V^e

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545928_0013

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BLAYO

Prénom : Marie-Claude

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

1

BLAYO, Marie-Claude
Effets hémodynamiques et électrocardiographiques de la Noradrénaline. Etudes expérimentales chez le chien anesthésié, vagotomisé, rachi-anesthésié et en collapsus cardiovasculaire
Paris Dact. In 4°155p, 48tab. 38fig.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

2

BLAYO, Marie-Claude
Effets hémodynamiques et électrocardiographiques de la Noradrénaline. Etudes expérimentales chez le chien anesthésié, vagotomisé, rachi-anesthésié et en collapsus cardiovasculaire
Paris Dact. In 4°155p, 48tab. 38fig.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

3

BLAYO, Marie-Claude
Effets hémodynamiques et électrocardiographiques de la Noradrénaline. Etudes expérimentales chez le chien anesthésié, vagotomisé, rachi-anesthésié et en collapsus cardiovasculaire
Paris Dact. In 4° 155p, 48tab. 38fig.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

4

BLAYO, Marie-Claude
Effets hémodynamiques et électrocardiographiques de la Noradrénaline. Etudes expérimentales chez le chien anesthésié, vagotomisé, rachi-anesthésié et en collapsus cardiovasculaire
Paris Dact. In 4° 155p, 48tab. 38fig.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959. — **THÈSE** N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

B L A Y O, Marie-Claude
née le 5 Septembre 1930 à PONTIVY (Morbihan)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le *19*

EFFETS HEMODYNAMIQUES ET ELECTROCARDIOGRAPHIQUES DE LA NORADRENALINE

ETUDES EXPERIMENTALES CHEZ LE CHIEN ANESTHESIE, VAGOTOMISE, RACHI-ANESTHESIE ET EN COLLAPSUS CARDIO-VASCULAIRE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : M. P. MOLLARET , *Professeur*

Travail effectué au Laboratoire du Centre de réanimation respiratoire
Clinique des Maladies infectieuses - Hôpital Claude Bernard

E D I T I O N S A. G. E. M. P. - 8, RUE DANTE - PARIS V^e

15-1-59

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.) Tanon, (L.), Velter (E.).

DOYEN . . . . . Léon **BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . . Jean **VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpétrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales — Broussais	GENNES (L. de)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Port-Royal	N...
Cliniques obstétricales — Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpétrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.), m. conf.
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J), pr. s. ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LÉGER (L.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch. BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)

	MM.
Clinique neuro-rhumatologique	SÈZE (S. de)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) MERGER (R.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.,) LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

A mes parents

A tous les miens

A mes amis

A Monsieur le Professeur Pierre MOLLARET,

qui nous a permis de réaliser ce travail et nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Ses encouragements, sa sollicitude ne se sont jamais démentis. Qu'il trouve ici l'expression de toute notre reconnaissance.

À Monsieur Jean-Jacques POCIDALO

Chargé de recherche à l'I.N.E.
Chef de laboratoire de la Faculté

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse. Si sa vivacité d'esprit nous a permis de progresser à chaque expérience, son plaisir de la découverte, son intérêt sans cesse renouvelé ont rendu plaisant ce qui pouvait être aride, facile ce qui semblait insurmontable.

Pour tout ceci, qu'il soit remercié mais plus encore pour son amitié, notre meilleur soutien.

A Monsieur Guy TARDIEU,

Médecin des Hôpitaux

A Madame C. TARDIEU

Chargée de recherche à l'I.N.P.

qui nous ont appris à aimer le laboratoire et qui ont apporté à ce travail leur patience inaltérable et leur connaissance profonde de la clinique et de l'expérimentation. Leur exemple humain restera pour nous attaché à la sympathie qu'ils ont bien voulu nous témoigner.

A Monsieur le Professeur M. DEPARIS

qui nous a enseigné la médecine
telle qu'elle doit se pratiquer.
Nous souhaitons rester digne du
magnifique exemple de droiture
et de bonté qu'il donne à tous
ceux qui l'approchent.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. BASTIN

A Messieurs les Docteurs Maurice GOULON

Maurice RAPIN

Jacques LISSAC

dont l'enseignement nous a été si précieux.

A Monsieur le Docteur François LIOT

dont la compétence a été largement mise à contribution. Sans lui, l'électrocardiogramme du chien aurait conservé pour nous bien des mystères.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A mes collègues :

Pierre FINETTI,

qui par son habileté nous a permis de faire une connaissance rapide et précise des techniques de laboratoire.

Claude GAUDEBOUT,

dont l'esprit opiniâtre a su, à travers certaines contradictions apparentes, préciser les limites statistiques de l'incertitude expérimentale.

Richard HERENBERG,

qui, en prenant goût au laboratoire, a participé efficacement aux différentes étapes de ce travail.

Jean ROUX,

dont l'intérêt pour la réanimation s'est exprimé opportunément au cours de cette étude.

Leur amitié à tous m'a été précieuse.

A mes Maitres des Hôpitaux :

Stage :

1950 - 1951 : Monsieur le Professeur J. QUENU

Monsieur le Professeur R. MOREAU

1951 - 1952 : Monsieur le Professeur L. de GENNES

Monsieur le Professeur F. de GAUDART-D'ALLAINES

1952 - 1953 : Monsieur le Professeur M. DEROT

Monsieur le Professeur M. BARIETY

Monsieur le Professeur M. LELONG

1953 - 1954 : Monsieur le Professeur E. LEVY-SOLAL

Monsieur le Professeur P. MOLLARET

Externat :

1954 - 1955 : Monsieur le Docteur R. SOUPAULT

1955 - 1956 : Monsieur le Professeur P. FUNCK BRENTANO

Monsieur le Professeur M. BARIETY

1956 - 1957 : Monsieur le Professeur M. DEPARIS

1957 - 1958 : Monsieur le Professeur R. MANDE

1958 - 1959 : Monsieur le Professeur P. MOLLARET

À Mesdemoiselles Marie-Louise COSTANTINI

Françoise RONDEAU

que nous remercions de leur collaboration technique

I N T R O D U C T I O N

La Nor-Adrénaline, découverte en 1904 par STOLZ, avait été considérée comme une curiosité chimique, et c'est assez récemment, en 1946, que P. HOLTZ en Allemagne et U. VON EULER en Suède reconnurent à ce produit des propriétés biologiques importantes. Les travaux de l'auteur suédois sont d'une importance théorique très grande puisqu'ils apportent la preuve que la Nor-Adrénaline est une amine diphénolique sympathomimétique, retrouvée sous forme lévogyre dans des extraits nerveux et médullo-surrénaux.

La Nor-Adrénaline (nor épinéphrine ou artérénol des auteurs anglo-saxons) doit donc être considérée comme un médiateur chimique du système autonome dont le rôle est similaire à celui du dérivé homologue déméthylé l'Adrénaline.

Si la découverte de la Nor-Adrénaline est une date importante pour la physiologie du système nerveux autonome elle s'inscrit également comme une date fondamentale sur le plan de la pharmacologie des analeptiques cardio-vasculaires.

Alors que l'adrénaline n'avait qu'un rôle assez modeste en thérapeutique, la nor-adrénaline joue depuis sa découverte un rôle fondamental dans le traitement des diverses défaillances cardio-vasculaires et son utilisation s'est considérablement étendue ces dernières années. Mais il faut bien avouer que la nor-adrénaline n'a pas non plus fait l'unanimité en tant que drogue pharmacologique ; de nombreux problèmes se sont greffés, les uns d'ordre théorique, les autres d'ordre pratique. Ces problèmes concernent le mode d'action, la posologie et l'efficacité thérapeutique de ce médicament.

On comprend qu'un tel analeptique cardio-vasculaire joue un rôle capital en médecine de réanimation et repré-

sente un médicament d'urgence de pratique courante chaque fois qu'il existe une faillite grave de la régulation vasomotrice qu'elle soit cardiogénique ou d'origine périphérique. C'est dans un tel cadre que nous nous sommes personnellement intéressés à ce médicament au laboratoire du centre de réanimation de l'Hôpital Claude Bernard, dans le service dirigé par Monsieur le Professeur P. Mollaret. Pour répondre à un certain nombre de problèmes théoriques et pratiques, nous avons entrepris un travail expérimental sur les effets hémodynamiques de la nor-adrénaline chez le chien, animal d'expérience idéal pour de telles études.

Le premier problème abordé concerne le mode d'action de la nor-adrénaline et cherche à savoir, en particulier, si cette drogue a une action uniquement vaso-constrictrice ou au contraire augmente le débit cardiaque. Les divers travaux pharmacologiques effectués jusqu'à présent sont extrêmement contradictoires et n'ont fait souvent qu'accentuer la confusion dans l'esprit du clinicien : pour celui-ci, un médicament sympathomimétique ne peut guère avoir que des effets vasoconstricteurs. Dans ce cas, on comprend mal l'efficacité thérapeutique de la nor-adrénaline lorsque la dépression circulatoire ne consiste pas en une simple diminution de la résistance périphérique. Nous avons entrepris une étude pharmacologique destinée à montrer les différences d'effets de la nor-adrénaline lorsqu'on s'adresse à des animaux dont les régulations vasomotrices sont intactes par rapport à des animaux dont ces régulations sont diminuées ou encore abolies. On constate ainsi, que les conclusions pharmacologiques effectuées sur l'animal anesthésié, mais dont les possibilités de régulation végétative sont conservées, ne peuvent pas rendre compte des possibilités thérapeutiques de la nor-adrénaline, qui ne s'administre évidemment que chez des individus en défaillance inculatoire.

Le second problème est celui de la posologie médicamenteuse à utiliser en thérapeutique, compte tenu des éléments de controle cardio-vasculaire dont on dispose en clinique, à savoir la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Pour ces raisons, d'une part : nous avons confronté dans les différentes catégories d'animaux les effets de doses croissantes de ce médicament, et d'autre part nous nous sommes efforcés d'établir les corrélations qui existent entre les modifications de pression artérielle et les modifications de l'index cardiaque.

Ces deux faits sont particulièrement importants car ils font intervenir une sanction thérapeutique, à savoir la nécessité ou non d'augmenter les doses de nor-adrénaline pour obtenir un effet presseur suffisant : l'augmentation des doses de médicament n'a d'intérêt que si elle s'accompagne d'un accroissement de débit ; la constatation clinique d'élévation de la pression artérielle n'a également de signification que si elle entraîne une augmentation de l'index cardiaque. L'étude des différentes corrélations : doses, index cardiaque; pression artérielle, vise à répondre à ces différentes questions d'importance thérapeutique considérable, et prend toute sa signification pratique à la suite des résultats obtenus chez les chiens en défaillance cardiovasculaire.

Le troisième problème concerne les effets métaboliques de la nor-adrénaline par rapport à ses effets hémodynamiques. Le problème est de savoir si les modifications de débit, consécutives à l'injection du médicament, s'effectuent en dehors de toute modification du métabolisme et en particulier de la consommation d'oxygène. Ce point est particulièrement important : des confrontations entre modifications de débit et de consommation d'oxygène peuvent conduire à des conclusions concernant le mécanisme d'action et les possibilités thérapeutiques de ce médicament.

Le quatrième problème consiste en une analyse des effets électrocardiographiques de la nor-adrénaline dans les différents groupes d'animaux étudiés. Cette étude qui dans nos premières expériences n'avait qu'un intérêt documentaire systématique, a pris une certaine importance à partir du moment ou nous avons pu mettre en évidence des effets constants concernant la repolarisation. L'analyse des résultats obtenus peut figurer au compte d'un essai d'interprétation de la cardio-toxicité de ce médicament et préfigure un des aspects de la "nor-adrénalino-résistance" que présente un certain nombre d'individus en collapsus cardio-vasculaire. Dans ce domaine, les résultats exposés ne conduisent pas à des conclusions formelles ; des expériences actuellement en cours essaieront de préciser ultérieurement les premiers résultats obtenus et rapportés dans notre thèse.

°

° °

Après avoir rappelé les techniques expérimentales générales et les méthodes de calculs utilisés dans ce travail, nous exposerons successivement les effets hémodynamiques de la Nor-Adrénaline chez les animaux simplement anesthésiés, puis chez les animaux bivagotomisés, enfin chez les animaux rachi-anesthésiés et en collapsus cardio-vasculaire. Dans un dernier chapitre nous exposerons les effets électrocardiographiques obtenus avec la nor-adrénaline chez les différents lots d'animaux.

TECHNIQUES GENERALES

Le présent travail expérimental a été effectué sur des chiens de races et de poids variables.

L'anesthésie a été faite de la manière suivante :

- apres l'administration préalable de 10 ou 20 milligrammes de Morphine sous-cutanée, selon le poids,

- on pratique une injection intra-veineuse lente d'hexobarbital sodique, de 30 à 50 milligrammes par kilo de poids, qui permet la mise en place d'un cathéter en polythène dans une veine périphérique,

- puis par ce cathéter on injecte du chloralose à la dose moyenne de 50 mg par kg de poids. Ce cathéter permettra en outre diverses injections ultérieures et en particulier la perfusion de Noradrénaline.

L'anesthésie obtenue est alors suffisante pour ne pas être entretenue durant l'expérience, mais nécessite la surveillance de la température de l'animal qui doit être réchauffé (couverture et table chauffantes) pour éviter des perturbations métaboliques importantes.

On dénude alors la Carotide gauche et on y introduit un tube de polythène. Ce cathéter relié à un manomètre à mercure permet de suivre la pression artérielle de l'animal et sert aux prélèvements de sang artériel.

La jugulaire externe droite est également dénudée et on y introduit une sonde en polyvinyl, que l'on pousse dans le ventricule droit ou l'artère pulmonaire. Le passage de cette sonde, reliée à un manomètre à eau par l'intermédiaire d'un robinet à 3 voies, se fait sous contrôle de pression : le passage de la veine cave supérieure dans l'oreillette droite est représenté par l'apparition de

battements cardiaques et une pression de l'ordre de -1 à +2 centimètres d'eau. Le passage de la valvule tricuspide doit s'effectuer de la manière la moins traumatisante possible ; l'accès ventriculaire est noté par une brusque montée de pression dans le manomètre à eau à un niveau de 12 à 15 cm. Chaque fois qu'il est possible on essaie de passer le cathéter dans l'artère pulmonaire, mais en l'absence de contrôle radioscopique il est difficile d'affirmer la présence du cathéter à ce niveau sous la seule fois d'une pression moyenne*. Par l'intermédiaire de cette sonde on effectue :

- pendant toute la durée de l'expérience, le contrôle du niveau de la pression ventriculaire droite ou artérielle pulmonaire,

- les prélèvements de sang veineux mêlé au moment des déterminations du débit cardiaque.

L'animal est alors intubé et mis sous respiration artificielle. Nous avons choisi le respirateur Aga, appareil à réglage manométrique assurant une pression positive sans pression négative d'exsufflation, en raison des facilités de réglage de la ventilation et du recueil des gaz expirés. En effet, cet appareil permet le contrôle de la ventilation en plaçant un spiromètre sur le circuit expiratoire. A la sortie de ce dernier on branche un robinet à 3 voies, de gros diamètre, par l'intermédiaire duquel on peut recueillir les gaz dans des sacs de Douglas. Dans ces expériences, l'alimentation de l'appareil d'Aga a été assurée par de l'air comprimé.

Les débits cardiaques ont été déterminés par la méthode directe de Fick. Le principe énoncé par Fick en 1870, et valable chez les animaux supérieurs et chez l'homme où tout le sang expulsé par le coeur passe à travers les poumons, est basé sur le fait suivant : tout l'oxygène absorbé par le poumon pendant un temps donné a été abandonné au

* Il est bien évident que l'enregistrement des pressions à l'aide d'une chaine électronique permet de différencier pression ventriculaire et pression artérielle pulmonaire sur la morphologie des courbes et le niveau des valeurs systoliques et diastoliques.

sang qui passe de l'état veineux dans l'artère pulmonaire, à l'état artériel dans le coeur gauche. Donc si l'on connait la teneur en oxygène du sang du coeur droit et du coeur gauche, et la quantité d'oxygène consommée en une minute, il est facile de déduire la quantité de sang ayant traversé le poumon en une minute, c'est à dire le débit cardiaque. La formule suivante est alors utilisée

$$\text{D.C. } cm^3/mn = \frac{O_2 \text{ absorbé } cm^3/mn \times 100}{O_2 \text{ sang du coeur gauche } (cm^3 \text{ p.100 } cm^3) - O_2 \text{ sang du coeur droit } (cm^3 \text{ p.100 } cm^3)}$$

- La consommation d'oxygène est facile à mesurer.

- De même la teneur en O_2 du sang du coeur gauche est aisée à déterminer, car s'il n'existe pas de malformations cardiaques, le sang oxygéné conserve la même composition dans tout le système artériel. Il suffit donc de doser l'oxygène d'échantillons sanguins prélevés au niveau d'une artère périphérique ; dans nos protocoles nous avons utilisé la carotide gauche.

- Par contre le sang veineux est susceptible de présenter des variations importantes dans son oxygénation suivant l'endroit où il est prélevé. Il est absolument nécessaire de le recueillir au niveau des cavités cardiaques droites ou dans l'artère pulmonaire, où il se présente comme la résultante des sangs provenant de l'ensemble des territoires veineux de l'organisme : c'est le sang veineux mêlé.

TECHNIQUES DE DOSAGE

1 - Gaz expirés

- La mesure de la ventilation se fait à l'aide d'un spiromètre sec de type Verdin.

- Les gaz expirés sont recueillis dans des sacs de Douglas pendant une durée de 3 minutes.

- L'analyse de ces gaz est effectuée au Micro-Scholander d'Eschweiler. Cette méthode microtonométrique permet la détermination des pourcentages de gaz carbonique, de l'oxygène et de l'azote avec une grande précision. Le principe en est le suivant : un échantillon de gaz est placé dans la chambre à réaction reliée à un vernier. La chambre de réaction est équilibrée avec une chambre de compensation au moyen d'une goutte témoin dans un tube capillaire. Des solutions absorbant le CO_2 et l'O_2 peuvent être introduites dans la chambre à réaction sans causer aucune variation du volume total. Pendant l'absorption des gaz on fait arriver du mercure dans la chambre de réaction, de façon à maintenir constante la pression du gaz. Les volumes absorbés sont lus en division micrométriques sur un Vernier. Le liquide de rinçage et les liquides absorbants sont choisis de telle sorte qu'ils présentent la même tension de vapeur d'eau.

2 - Echantillons sanguins

- Les prélèvements de sang artériel et veineux mêlés sont recueillis de manière anaérobie, dans des tubes héparinés et sous huile de vaseline.

- La détermination de la Capacité en oxygène du sang, est faite à l'appareil manométrique de Van Slyke.

L'oxyhémoglobine transformée en méthémoglobine par action du ferricyanure de potassium libère son oxygène dont la pression est déterminée à volume constant, le CO_2 étant absorbé par la soude, l'O_2 absorbé par une solution d'hydrosulfite de soude et de β sulfonate anthraquinone de soude. La différence des lectures, après absorption du CO_2 pour la 1ère, absorption de l'O_2 pour la 2nde, donne la pression de l'oxygène, qui est transformée en volumes à l'aide d'une constante dépendant de la quantité de sang employée, du volume et de la concentration des réactifs, du volume auquel sont ramenés les gaz et de la température.

Il faut noter que cette détermination de l'O_2 à l'appareil de Van Slyke représente l'O_2 total du sang : oxygène combiné et oxygène libre. Mais l'oxygène libre constitue une très faible part de l'oxygène total, environ 0,3 volumes alors que l'oxygène total est de l'ordre de 20 volumes. Nous n'avons pas tenu compte de l'O_2 libre, et le chiffre donné est celui de l'O_2 total.

- La saturation oxyhémoglobinée des sangs artériel et veineux mêlé est déterminée à l'oxymètre universel Atlas qui utilise les principes suivants :

  . l'intensité lumineuse transmise par une solution d'hémoglobine ou d'oxyhémoglobine est une fonction de la concentration en Hb ou en HbO_2

  . lorsque la longueur d'ondes varie :

    = ou la lumière est absorbée de manière égale par Hb et HbO_2 aux points isobestes, ici 8050 Å ; ainsi les concentrations d'Hb et HbO_2 sont additionnées (filtre infra rouge)

    = ou la lumière est absorbée de manière très inégale. La connaissance du rapport des coefficients respectifs permet d'exprimer la mesure en fonction de l'une des 2 concentrations, HbO_2 par exemple, ici entre 6300 et 6500 Å (filtre rouge)

    Pour la mesure, un volume de sang, hémolysé par un volume égal de saponine, est recueilli dans une cuve calibrée placée entre la source

lumineuse et la cellule photoélectrique de mesure. Après étalonnage :

- on mesure la perméabilité de l'échantillon à l'infra-rouge, la déviation enregistrée mesure la teneur en Hb totale,

- le premier filtre est alors remplacé par le filtre rouge ; pour la même concentration d'Hb totale, la nouvelle déviation est exclusivement fonction de la teneur en HbO_2

La représentation géométrique des relations unissant les déviations respectives est figurée sur une abaque qui se trouve sur le panneau avant de l'appareil ; une règle coulissante jointe au nomogramme, permet la lecture immédiate :

- la droite qui joint les chiffres lus dans l'I.R. et le R.

- coupe l'oblique du nomogramme en un point déterminant le pourcentage de saturation en oxygène

- et coupe l'horizontale en un point qui donne le contenu en O_2 en vol. p. 100*

* Il faut noter que la précision obtenue est alors nettement inférieure à celle du dosage manométrique de l'O_2 par l'appareil de Van Slyke d'où la nécessité de cette détermination préalable.

METHODES DE CALCUL

Nous avons vu que le débit cardiaque est donné par la formule :

$$\text{D.C. cm}^3\text{ mn} = \frac{O_2 \text{ absorbé (cm}^3\text{ mn)} \times 100}{O_2 \text{ sang coeur G (vol. p. 100)} - O_2 \text{ sang coeur D (vol. p. 100)}}$$

Dans les calculs suivants nous avons utilisé la terminologie reconnue par le Congrès d'Atlantic City. Nous en rappelons les bases essentielles :

$\dot{V}_E$ = volume de gaz expiré par minute 1/mn

$\dot{V}_I$ = volume de gaz inspiré par minute 1/mn

$\dot{V}_{O_2}$ = consommation d'oxygène cm^3/mn

$\dot{V}_{CO_2}$ = production de gaz carbonique cm^3/mn

F_IO_2 = fraction d'oxygène dans l'air inspiré

F_ICO_2 = fraction de CO_2 dans l'air inspiré

F_IN_2 = fraction d'azote dans l'air inspiré

F_EO_2 = fraction d'oxygène dans le gaz expiré

F_ECO_2 = fraction de CO_2 dans le gaz expiré

F_EN_2 = fraction d'azote dans le gaz expiré

$$R = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}} = \text{quotient respiratoire}$$

$Cap.\ O_2$ = capacité en oxygène — cm^3 p. 100 cm^3

SaO_2 = saturation oxyhémoglobinée du sang artériel
$S\bar{v}O_2$ = saturation oxyhémoglobinée du sang veineux mêlé
— en p. 100 de la capacité

CaO_2 = contenu en oxygène du sang artériel — cm^3 p. 100 cm^3

$C\bar{v}O_2$ = contenu en oxygène du sang veineux mêlé — cm^3 p. 100 cm^3

$\dot{Q}a$ = volume du flux sanguin artériel systémique par unité de temps — 1/mn

Nous pouvons donc écrire :

$$\dot{Q}a\ 1/mn = \frac{\dot{V}_{O_2}}{(Ca_{O_2} - C\bar{v}O_2) \times 10}$$

1 - Détermination de la consommation d'oxygène : $\dot{V}_{O_2}$

Nous avons : $\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_I F_{IO_2} - \dot{V}_E F_{EO_2}$

Quand le quotient respiratoire est différent de 1, c'est à dire $\dot{V}_{O_2} \neq \dot{V}_{CO_2}$, le volume inspiré $\dot{V}_I$ n'est pas égal au volume expiré $\dot{V}_E$ puisque :

$$(\dot{V}_I - \dot{V}_E) = (\dot{V}_{O_2} - \dot{V}_{CO_2})$$

En état d'équilibre (steady state) il n'y a aucun échange d'azote :

$$\dot{V}_I\ F_I N_2 = \dot{V}_E\ F_E N_2$$

et $\dot{V}_I$ peut être calculé :

$$\dot{V}_I = \dot{V}_E \frac{F_E N_2}{F_I N_2}$$

car $F_E N_2 = 1 - (F_E O_2 + F_E CO_2)$

et $F_I N_2 = 1 - (F_I O_2 + F_I CO_2)$

Nous avons donc :

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E \left(F_I O_2 \frac{F_E N_2}{F_I N_2} - F_E O_2\right)$$

Cette formule permet donc de calculer la consommation d'oxygène en fonction de $\dot{V}_E$ mesuré au spiromètre, $F_I O_2$, $F_I CO_2$, $F_E O_2$, $F_E CO_2$, déterminés au Micro-Scholander. Un calcul identique s'applique à la production de CO_2.

2 - Calcul de la différence artério veineuse en O_2

Nous mesurons :

- d'une part la capacité totale du sang en cm^3 p. 100 cm^3 : Cap O_2
- d'autre part les saturations oxyhémoglobinées des sangs artériel et veineux mêlé SaO_2 et $S\bar{v}O_2$

La différence artérioveineuse en oxygène $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ peut s'écrire :

$$CaO_2 - C\bar{v}O_2 \ cm^3 \text{ p. } 100 = \frac{\text{Cap } O_2 \ (SaO_2 - S\bar{v}O_2)}{100}$$

3 - Détermination de l'index cardiaque I.C.

L'index cardiaque est égal au quotient du débit cardiaque en l/mn, par la surface corporelle S exprimée en m^2

$$IC = \frac{\dot{Q}a}{S}$$

S est déterminée à l'aide du Nomogramme de Sendroy et Cecchini, qui tient compte du poids, de la longueur et d'un facteur basé sur le rapport poids/longueur.

4 - Calcul statistique

Tous les résultads sont soumis à une interprétation statistique qui utilise deux méthodes parallèles :

- la première étudie la signification des variations notées pour les différentes variables

- la deuxième vise à établir le degré de corrélation entre les différentes variables.

a - Dans un premier temps, chaque variable est prise isolément et les valeurs de départ sont comparées à celles obtenues sous l'effet de la Noradrénaline.

La comparaison porte sur les écarts, les moyennes et les variances.

- la comparaison des écarts amène à utiliser un tableau identique à celui des corrélations. L'homogénéité des variations est exprimée par un coefficient :

$$r = \frac{\sum (x_o - \bar{x}_o)(x_{NA} - \bar{x}_{NA})}{n \times \sigma_{x_o} \times \sigma_{x_{NA}}}$$

σ_{x_0} étant l'écart type des valeurs initiales

$\sigma_{x_{NA}}$ étant l'écart type des valeurs sous Noradrénaline

n étant le nombre des écarts envisagés

La valeur de r trouvée, correspond à un seuil de signification qui seul sera retenu et figure dans la colonne seuil de r.

- la comparaison des moyennes : afin d'éliminer toute erreur d'interprétation, les résultats sont également soumis au test t de Student-Fisher :

$$t = \frac{m_d}{\sigma_d / \sqrt{n}} = \frac{m_d}{\sigma_{m_d}}$$

où : m_d = moyenne des différences entre x_o et x_{NA}

σ_d = écart standard des différences

σ_{m_d} = erreur standard de la moyenne des différences.

Un nouveau seuil de signification ainsi déterminé est porté dans la colonne seuil de t.

- enfin, et ceci pour l'index cardiaque seul, la différence de variation, exprimée en pourcentage du chiffre de départ, et appelée δ I.C., sera testée pour les doses successivement croissantes de Noradrénaline à l'aide des formules suivantes :

$$tg\,\theta = \frac{s_1}{s_2} \quad \text{et} \quad t = \frac{|m_1 - m_2|}{\sqrt{s_1^2 + s_2^2}}$$

avec $s_1 = \sigma_1 \sqrt{\frac{N_1}{N_1 - 1}}$

$$s_2 = \sigma_2 \sqrt{\frac{N_2}{N_2 - 1}}$$

et $s_1 < s_2$

$$m_1 = \overline{\delta_{I.C.1}} \; ; \quad m_2 = \overline{\delta_{I.C.2}}$$

La probabilité P est toutefois confrontée avec celle obtenue par la méthode de Student-Fisher.

b - Dans le deuxième temps, le calcul compare les données de l'I.C. successivement avec celles de la P.A., puis de la $\dot{V}_{O_2}$, enfin de la $Ca_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}$.

VALIDITE DU PRINCIPE DE FICK

Nous avons vu précédemment deux conditions indispensables à une détermination correcte du débit cardiaque par la méthode directe de Fick :

1 - La nécessité absolue de recueillir du sang veineux mêlé au niveau du ventricule droit ou de l'artère pulmonaire

2 - L'absence de malformations cardiaques.

Par ailleurs il faut considérer que dans le système circulatoire le débit est pulsatile et intermittent, et que la ventilation dont dépendent les échanges gazeux est également rythmique, ce rythme influençant les mouvements d'entrée et de sortie du sang dans le poumon. Il est donc essentiel que :

1 - pendant toute la durée de la mesure d'absorption d'O_2 et celle de la concentration de ce gaz dans le sang veineux mêlé et le sang artériel, un état d'équilibre moyen de la circulation, de la ventilation et des échanges gazeux soit maintenu.

2 - les prélèvements sanguins et la mesure des échanges respiratoires soient opérés simultanément.

3 - la durée de ces prélèvements et de cette mesure soit prolongée pour que l'influence des effets cycliques de la ventilation sur la circulation soient réduits au minimum, c'est à dire que le débit circulatoire de sortie du poumon soit égal au débit d'entrée.

CAUSES D'ERREUR DE CETTE METHODE

Avant d'étudier les modifications du débit cardiaque sous l'influence de la Noradrénaline, nous devons préciser dans quelle mesure, les résultats obtenus par cette méthode sont valables. Nous allons successivement envisager les erreurs possibles sur chacun des facteurs déterminants du débit cardiaque.

Nous avons :

$$\dot{Q}_a = \frac{\dot{V}_{O_2}}{Ca_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}}$$

ou encore :

$$= \frac{\dot{V}E(F_IO_2 \frac{F_EN_2}{F_IN_2} - F_EO_2)}{Cap\ O_2(\frac{S_aO_2 - S\bar{v}O_2}{100})}$$

1 - $\dot{V}E$:

L'erreur commise sur la détermination du volume expiré est $\ll \pm 0,1$ l au début et à la fin de la mesure.
La ventilation, prise sur 3 minutes, est pratiquement toujours $\gg$ 3 l/mn, d'où

$$\frac{|\delta \dot{V}E|}{\dot{V}E} \ll \frac{0,1 \times 2}{3 \times 3} < \frac{2,5}{100}$$

2 - F_IO_2 - F_EO_2

Nous avons $|\delta F_IO_2| = |\delta F_EO_2| < 0,03$ p. 100

$$\frac{|\delta F_IO_2|}{F_IO_2} < \frac{|\delta F_EO_2|}{F_FO_2}$$

or F_EO_2 est toujours $>$ 15 p. 100, d'où

$$\frac{|\delta F_EO_2|}{F_EO_2} \ll \frac{0,03}{15} = \frac{2}{1000}$$

et $$\frac{|\delta F_EN_2|}{F_EN_2} \ll \frac{|\delta F_IN_2|}{F_IN_2} \# \frac{1}{4} \times \frac{2}{1000} = \frac{0,5}{1000}$$

Par le calcul nous trouvons :

$$\frac{\left|\delta \left(F_IO_2 \frac{F_EN_2}{F_IN_2} - F_EO_2\right)\right|}{F_IO_2 \frac{F_EN_2}{F_IN_2} - F_EO_2} \ll 24 \frac{|\delta F_EN_2|}{F_EN_2} \text{ soit } \frac{0,5 \times 24}{1000} \text{ ou } < \frac{1,5}{100}$$

Il en résulte

3 - $$\frac{|\delta \dot{V}_{O_2}|}{\dot{V}_{O_2}} \ll \frac{2,5}{100} + \frac{1,5}{100} = \frac{4}{100}$$

L'erreur relative sur la consommation d'oxygène est donc au maximum de 4 p. 100

4 - La capacité en Oxygène est déterminée à l'appareil de Van Slyke à $\pm$ 0,25 vol. ;
la capacité est toujours $\gg$ 16,5 Vol.

d'où $$\frac{|\delta \text{Cap } O_2|}{\text{Cap } O_2} \ll \frac{0,25}{16,5} = \frac{1,5}{100}$$

5 - Pour les saturations oxyhémoglobinées nous avons :

$$|\delta SaO_2| = |\delta S\bar{v}O_2| \leqslant 0,5 \text{ p. } 100$$

$$\frac{|\delta SaO_2|}{SaO_2} < \frac{|\delta S\bar{v}O_2|}{S\bar{v}O_2}$$

or $S\bar{v}O_2$ est toujours $\gg$ 50 p. 100 et

$SaO_2 - S\bar{v}O_2 \gg$ 20 p. 100

Donc l'erreur relative va de :

$$\frac{|\delta (SaO_2 - S\bar{v}O_2)|}{SaO_2 - S\bar{v}O_2} \leqslant \frac{0,5 + 0,5}{45} \# \frac{2,5}{100}$$

à $\dfrac{(SaO_2 - S\bar{v}O_2)}{SaO_2 - S\bar{v}O_2}$ $\dfrac{0,5 + 0,5}{20}$ $\dfrac{5}{100}$

6 - Ce qui donne pour l'erreur relative de la différence artério-veineuse, la somme des erreurs relatives sur les deux termes du produit :

$$\frac{|\delta (CaO_2 - C\bar{v}O_2)|}{CaO_2 - C\bar{v}O_2} \leqslant \frac{1,5}{100} + \frac{5}{100} \text{ soit } \frac{6,5}{100}$$

La détermination des deux saturations par le même expérimentateur peut permettre d'espèrer que les erreurs sur chaque mesure interviennent dans le même sens, c'est à dire se compensent puisqu'il s'agit d'une différence.

Danc ce cas on a :

$$\frac{1,3}{100} < \frac{\delta (SaO_2 - S\bar{v}O_2)}{SaO_2 - S\bar{v}O_2} \leqslant \frac{2,5}{100}$$

et alors

$$\frac{\dot{Q}\,(CaO_2 - C\bar{v}O_2)}{CaO_2 - C\bar{v}O_2} \text{ peut être } \frac{1,5 + 2,5}{100} \quad \frac{4}{100}$$

7 - Le débit cardiaque est donc connu avec une précision :

$$\frac{\Delta \dot{Q}a}{\dot{Q}a} \quad \frac{4}{100} \quad \frac{6,5}{100} \quad \frac{10,5}{100}$$ dans les cas les plus défavorables

et $\frac{4}{100} + \frac{4}{100} = \frac{8}{100}$ dans les cas les plus favorables

ce qui donne $\dot{Q}a = \dot{Q}a \text{ calculé} \times (1 \pm \frac{8}{100})$

PERFUSIONS DE NORADRENALINE

Nous avons utilisé des ampoules de Levophed de 4 cm^3 contenant chacune huit milligrammes de d-bitartrate de 1-Noradrénaline monohydraté, soit 4 milligrammes de 1-Noradrénaline base.

Les ampoules ont été diluées immédiatement avant l'emploi dans du sérum glucosé isotonique à 50 p. 1000, le glucose protégeant la 1-Noradrénaline contre l'oxydation. En général, la dilution pratiquée est de 1 ampoule de Levophed pour un flacon de sérum glucosé de 500 cm^3.

Le choix des doses a été effectué selon des critères variables :

1 - On a cherché à atteindre un niveau de pression artérielle donné, à l'aide de la Norédraline dont on règle le débit de perfusion.

2 - Dans d'autres cas on a injecté une dose donnée de Noradrénaline. Dans la plupart de nos expériences celles-ci ont été de l'ordre de 0,4 - 0,8 - 1,6 - 2,4 γ/kg/mn de 1-Noradrénaline base, ce qui correspond sur le plan pratique à un nombre de gouttes par minute égal à 1 - 2 - 4 et 6 fois le chiffre du poids de l'animal.

Pour chaque dose utilisée la durée de perfusion est d'environ 15 minutes avant la détermination du débit cardiaque correspondant à la dose envisagée.

CHAPITRE I

MODIFICATIONS HEMODYNAMIQUES DE LA NORADRENALINE CHEZ LE CHIEN ANESTHESIE

I - MATERIEL ET TECHNIQUE

Cette étude porte sur 23 chiens des deux sexes, de races et de poids variables (de 10 à 25 kgs).

L'anesthésie a été conduite de la manière exposée au chapitre précédent : morphine sous-cutanée, injection intra-veineuse d'hexobarbital sodique et de chloralose.

Les cathèters veineux périphérique, artériel, et la sonde cardiaque sont mis en place comme nous l'avons déjà exposé, et les animaux intubés sont soumis à la respiration artificielle. La première détermination du débit cardiaque n'est faite que lorsqu'un bon état d'équilibre est établi, c'est à dire environ une heure après l'anesthésie.

Dans toutes ces expériences la Noradrénaline est administrée en perfusion intraveineuse continue, à raison d'une ampoule de Lévophed, soit 4 milligrammes de l-Noradrénaline base, par flacon de 500 cm^3 de sérum glucosé isotonique.

Nous avons utilisé des doses croissantes en accélérant progressivement le débit de perfusion. Dans la plupart des cas, les doses ont été de 0,4 - 0,8 - 1,6 et 2,4 γ /kg/mn.

II - RESULTATS

L'ensemble des résultats de ces 23 expériences est rapporté dans le tableau n° 1. Nous y trouvons successivement :

- les temps, exprimés en minute, correspondant aux déterminations du débit cardiaque ; le temps zéro est celui de la première détermination du débit après anesthésie

- la pression artérielle exprimée en millimètres de mercure

- le volume expiratoire en litre par minute

- la consommation d'oxygène et la production de CO_2, en cm^3 par minute

- le quotient respiratoire

- la saturation oxyhémoglobinée des sangs artériel et veineux mêlé

- la capacité en oxygène en cm^3 p. 100 cm^3

- la différence artérioveineuse en O^2 en cm^3

- le débit cardiaque en litre par minute

- l'index cardiaque en $l/mn/m^2$

- la dose de l-Noradrénaline base en γ/kg/mn

- Enfin dans la colonne de gauche nous avons indiqué avec les numéros des chiens leur surface, exprimée en m^2

Dans ce chapitre nous allons successivement envisager, sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline à doses croissantes, les modifications :

- de la pression artérielle et du pouls

- de la consommation en oxygène

Chiens	Temps	P.A.	V̇.E.	V̇ O_2	V̇ CO_2	R.	SaO_2-$S\bar{v}O_2$	Cap.O_2	CaO_2-$C\bar{v}O_2$	Qa	I. C.	N. A.
	0	I40	5,83	I49,2	II3,I	0,758	94,5-78,5	20,75	3,32	4,487	4,62	
1	I5'	I70	5,63	I9I,4	I35	0,707	84,5-74	23,4	2,45	7,78	8,00	0,95
S= 0,97	75'	I50	5,6	I56	II7	0,750	92 -79	22,45	2,92	5,34	5,50	0
	0	I25	5,78	I20,5	II6	0,96	94 -77,5	22,0	3,63	3,320	4,04	
	30'	I40	7,50	I33,5	I50	I,I2	95,5-8I	23,6	4,42	3,90I	4,75	0,68
2	40'	I75	7,I5	I47	I45	0,98	93,5-82,5	25,7	2,82	5,2I0	6,35	3,6
	90'	I40	7,85	I43	I5I	I,05	95 -73	23,5	5,I7	2,763	3,37	0
S= 0,82	II0'	I52,5	8,80	I87	206	I,I0	92 -72,5	22,3	4,34	4,300	5,24	2,47
	0	I45	7,87	I77	I69,2	0,956	95,5-77	22,7	4,20	4,2I4	4,48	
3	20'	I87,5	7,70	I9I	I57,8	0,826	94,5-78,5	28,46	4,55	4,I98	4,46	0,86
S= 0,94	II0'	I60	7,30	204,4	I60,6	0,785	95,5-76	23,6	4,6	4,443	4,72	0
4	0	I00	6,I5	II2,4	I29,I	I,I5	98 -82	2I,78	3,48	3,222	4,35	
S= 0,74	I5'	I30	5,85	I26,9	I03	0,8I	98 -75	2I,99	5,05	2,5I0	3,39	0,77
5	0	II7,5	5,93	I0I	I33	I,3I6	96,5-78	I7,8	3,29	3,07I	4,27	
S= 0,72	I0'	I20	5,63	II7,7	II7,7	I	98,5-73	I9	4,84	2,420	3,36	0,87
6	0	I00	5,60	95,2	95,2	I	99 -75	20,72	4,97	I,9I5	2,73	
S= 0,70	I5'	I20	5,37	III,I	89,I	0,802	98,5-76	2I,68	4,88	2,279	3,25	I,0
7	0	I05	8,95	I5I,2	I26,2	0,834	97,5-73,5	24,85	5,96	2,538	2,75	
S= 0,92	I0'	I30	9,50	I88,I	I72,9	0,9I9	96,5-74	25,63	5,76	3,265	3,55	0,55
8	0	I52,5	7,96	I32,9	I24,2	0,934	98,5-79,5	2I,37	4,06	3,273	4,04	
S= 0,8I	30'	I65	7,92	I59,2	I22	0,77	99 -76	22,7I	5,22	3,048	3,76	0,69
	0	II7,5	6,95	I07	I09	I,0I8	97 -74	I7,7I	4,07	2,625	3,08	
9	30'	I57,5	6,50	II3,7	98,8	0,868	98 -72,5	2I,48	5,47	2,077	2,44	0,8
	60'	I70	7,40	I3I,7	I23,6	0,946	98 -77,5	2I,58	4,42	2,957	3,47	I,6
S= 0,85	90'	I90	7,20	I45,4	I33,2	0,9I6	97,5-72,5	2I,II	5,27	2,756	3,24	2,4
	0	II0	3,43	97,I	75,8	0,870	96 -6I	I7,05	5,97	I,460	2,80	
I0	20'	I30	3,40	I05	9I,4	0,87I	95,5-63,5	I9,33	6,I8	I,697	3,26	0,8
	50'	I55	3,66	II6,7	I05,7	0,906	94,5-65	20,I8	5,95	I,96I	3,77	I,6
S= 0,52	80'	I50	4,I3	I40	I27,6	0,9II	94 -67	I8,97	5,I2	2,734	5,25	2,4
	0	I20	5,5	94,6	I09,5	I,I6	98 -80	22,66	4,07	2,3I9	3,26	
II	30'	I50	5,8	I09,6	92,8	0,85	98,5-77	26,72	5,74	I,908	2,69	0,8
	50'	I45	5,5	II8,3	90,2	0,76	99 -78	27,97	5,87	2,0I4	2,84	I,6
S= 0,7I	80'	I52,5	5,9	I25,I	95,6	0,76	98 -74	27,52	6,60	I,894	2,67	2,33
	0	I55	4,3	94,6	II2,2	I,I8	97 -73	I9,35	4,64	2,037	3,09	
I2	25'	I70	4	I02,4	95,2	0,93	96,5-73,5	2I,07	4,84	2,II3	3,20	0,78
S= 0,66	50'	I80	5,53	I32,7	II5	0,87	97 -76,5	22,78	4,67	2,842	4,3I	2,34
I3	0	I27,5	4,I7	99,7	87,2	0,87	98 -68	I8,9	5,67	I,758	2,70	
S= 0,65	20'	I32,5	3,97	II0	89,3	0,8I	97 -68	I9,6	5,68	I,935	2,98	0,8
I4	0	I07,5	4,6	III,8	I03,5	0,93	98 -80	24,32	4,37	2,554	3,36	
S= 0,76	40'	I42,5	4,27	I52,9	I08,9	0,7I	97 -8I,5	25,5I	3,95	3,857	5,08	0,8
	0	90	3,33	47,3	52,9	I,II9	96 -70	I9,5	5,07	0,933	I,66	
I5	I5'	I00-I30	4,53	52,0	53,4	I,026	96 -67,5	20,5	5,84	0,892	I,59	0,46
	45'	II0-I30	4,80	59,5	45,6	0,766	98 -69,5	2I,0	5,98	0,994	I,77	0,77
S= 0,56	90'	I25-I45	4,60	73,I	52,9	0,723	94 -56	2I,2	8,05	0,908	I,62	2,6
	0	I25	5,0	I46,5	II4,5	0,782	95 -73,5	25,55	5,49	2,668	2,75	
	25'	I52,5	5,20	I73	I32,6	0,766	94 -77,5	27,5	4,54	3,8I0	3,92	0,42
I6	45'	I65	5,70	I90,4	I36,8	0,7I8	95 -78	29,03	4,93	3,862	3,98	0,78
S= 0,97	65'	I35	5,70	I77	I29,4	0,73I	97 -80	27,2I	4,625	3,833	3,95	0
	0	I40	2,90	70,I	68,I	0,97I	98 -63	I7,I7	6,0I	I,I68	I.88	
I7	20'	I52,5	3,03	83,0	70,3	0,845	98,5-66	20,38	6,62	I,254	2,02	0,4
S= 0,62	40'	I65	3,60	92,5	77,4	0,837	97 -67	23,82	7,I4	I,295	2,09	0,77
	0	I67,5	5,00	93,5	I03,5	I,I07	98 -74	23,58	5,66	I,652	2,29	
I8	25'	I85	4,67	I00,8	93,8	0,930	97,5-75	24,55	5,52	I,826	2,53	0,44
S= 0,72	50'	I75	5,30	II3,9	95,9	0,842	99,5-75	25,23	6,I8	I,843	2,56	0,6I
	0	I30	3,50	92,7	77,3	0,834	97 -77,5	24,73	4,82	I,924	3,I5	
I9	20'	I40	3,30	99,0	76,8	0,777	96 -77,5	24,43	4,52	2,I90	3,59	0,4
S= 0,6I	45'	I60	4,87	I04,7	96,9	0,925	97,5-7I	26,32	6,97	I,502	2,46	0,85
	0	I45	6,03	I37,5	I34,2	0,98	93 -64	24,00	6,96	I,977	2,56	
20	25'	I40	4,4	I36,4	III,3	0,82	94 -64	24,46	7,33	I,859	2,4I	0,4
S= 0,77	50'	I42,5	5,I6	I65,I	I26,9	0,77	92,5-65	26,I2	7,I8	2,298	2,98	0,8
2I	0	II7,5	2,90	53,0	56,2	I,06	97,5-74	I8,99	4,46	I,I90	I,63	
S= 0,73	20'	I30	2,70	70,7	54,8	0,77	95,5-67	I9,59	5,58	I,268	I,73	0,4
22	0	II5	5,37	II6,5	I24,0	I,065	97,5-77,5	24,0I	4,80	2,427	2,6I	
S= 0,93	20'	II5	5,90	I48,6	I33,9	0,90I	97 -75	25,23	5,55	2,678	2,88	0,4
23	0	I20	4,23	89,7	75,3	0,84	96,5-75	I9,92	4,28	2,094	2,99	
S= 0,58	25'	I35	4,I0	I0I,3	77,5	0,765	97,5-77,5	2I,64	4,32	2,340	3,34	0,4

Tableau 1 - Ensemble des résultats pour les chiens anesthésiés.
pour la légende voir le texte p. 24.

Chiens	Temps	P.A.	Variations p. 100	Nor-Adrén. γ/kg/mn	Durée Perfusion
1	0	140			
	15	170	+ 21 %	0,95	5 à 20'
2	0	125			
	30	140	+ 12 %	0,68	15 à 33'
	40	175	+ 40 %	3,6	33 à 40'
	110	152,5	+ 22 %	2,47	95 à 115'
3	0	145			
	20	187,5	+ 29 %	0,86	5 à 25'
4	0	100			
	15	140	+ 40 %	0,77	5 à 20'
5	0	117,5			
	10	120	+ 2 %	0,87	5 à 15'
6	0	140			
	15	120	+ 20 %	1,0	5 à 20'
7	0	205			
	10	135	- 34 %	1,55	4 à 10'
8	0	152,5			
	30	165	+ 8 %	0,69	10 à 33'
9	0	117,5			
	30	157,5	+ 34 %	0,8	10 à 35'
	60	170	+ 45 %	1,6	35 à 65'
	90	190	+ 62 %	2,4	65 à 95'
10	0	110			
	20	130	+ 18 %	0,8	5 à 25'
	50	155	+ 41 %	1,6	25 à 55'
	80	150	+ 36 %	2,4	55 à 85'
11	0	120			
	30	150	+ 25 %	0,8	10 à 35'
	50	145	+ 21 %	1,6	35 à 55'
	80	152,5	+ 27 %	2,33	55 à 80'
12	0	155			
	25	170	+ 10 %	0,78	15 à 35'
	50	180	+ 16 %	2,34	35 à 70'
13	0	127,5			
	20	132,5	+ 4 %	0,8	10 à 25'
14	0	107,5			
	40	142,5	+ 32 %	0,8	10 à 45'
15	0	90			
	15	115	+ 28 %	0,46	5 à 20'
	45	120	+ 33 %	0,77	20 à 50'
	90	135	+ 50 %	2,6	50 à 95'
	155	132,5	+ 47 %	1,2	150 à 158'
16	0	125			
	25	152,5	+ 22 %	0,42	5 à 30'
	45	165	+ 32 %	0,78	30 à 50'
	65	145	+ 8 %	0	
17	0	140			
	20	152,5	+ 9 %	0,4	10 à 25'
	40	165	+ 18 %	0,77	25 à 45'
18	0	167,5			
	25	185	+ 10 %	0,44	10 à 30'
	50	175	+ 4 %	0,61	30 à 55'
19	0	130			
	20	140	+ 8 %	0,4	5 à 25'
	45	160	+ 23 %	0,85	25 à 50'
	55	185	+ 36 %	1,9	50 à 60'
20	0	145			
	25	140	- 3 %	0,4	5 à 30'
	50	142,5	- 2 %	0,8	30 à 55'
21	0	117,5			
	20	130	+ 11 %	0,4	5 à 25'
22	0	115			
	20	115	0 %	0,4	5 à 25'
23	0	120			
	25	135	+ 13 %	0,4	10 à 30'

Tableau 2 : Modifications de la pression artérielle et variations de pression exprimées en pourcentage, en fonction des doses de Nor-Adrénaline, pour l'ensemble des chiens anesthésiés.

- du quotient respiratoire

- de la capacité en O_2 et de la différence artério-veineuse

- de l'index cardiaque

1 - Modifications de la pression artérielle

La perfusion de Noradrénaline entraine une élévation immédiate de la pression artérielle ; mais il faut noter la difficulté de maintenir cette pression à un niveau stable pendant la durée de perfusion. Tenant compte de ce fait, nous avons cherché à atteindre pour la détermination des débits cardiaques un certain équilibre hémodynamique ; le temps nécessaire pour obtenir cet équilibre varie d'une expérience à l'autre aussi les doses totales perfusées sont elles assez inégales.

Nous avons représenté, sur le tableau 2, les modifications de pression artérielle chez les 23 animaux soumis à une perfusion de Noradrénaline. Les chiffres de pression indiqués sont ceux de la pression artérielle moyenne. La dose de Noradrénaline est exprimée en γ/kg/mn ; en tenant compte de la durée de la perfusion, il est possible de déterminer la dose totale injectée.

a - Modifications de pression par rapport aux doses

1 - Aux plus faibles doses utilisées : 0,4 γ/kg/mn, nous observons une élévation rapide mais modérée de la pression artérielle. Puis très rapidement le niveau de la pression s'abaisse pour se stabiliser à un chiffre voisin de celui de départ. Pour les 9 expériences (n° 15 à 23) où cette dose a été administrée nous trouvons une élévation moyenne de pression de 11 $\pm$ 9 p. 100

2 - Aux doses moyennes : 0,8 γ /kg/mn

Nous avons représenté sur la figure n° 1, une évolution typique de la pression sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline. La pression moyenne à 120 mm Hg avant la perfusion, atteint en 4 minutes 185 mm Hg et se stabilise en 15 minutes à 125 mmHg.

Pour les 20 expériences (n° 1 à 20) où cette dose moyenne a été administrée, les valeurs de la pression moyenne initiale varient entre 90 et 167,5 mm Hg. A la fin de la perfusion, elles s'étagent entre 120 et 185 mm Hg. L'élévation moyenne de pression pour l'ensemble de ces 20 chiens est de 19 ± 11 p. 100

3 - Aux fortes doses : 1,6 et 2,4 γ /kg/mn

Dans 3 cas seulement nous avons pratiqué une dose de 1,6 γ /kg/mn (n° 9-10-11) Les pressions initiales qui sont respectivement de 117 - 110 et 120 mm Hg s'élèvent à 170, 155 et 145 mm Hg, soit une élévation moyenne de 35 p. 100.

Dans 6 cas (n° 2 - 9 - 10 - 11 - 12 - 15) la dose administrée est de 2,4 γ par kg par mn. Les pressions artérielles de départ varient entre 90 et 155 mm Hg, après cette perfusion de Noradrénaline elles s'étagent entre 135 et 190 mmHg L'élévation moyenne de pression est alors de 35 ± 16 p. 100.

b - Modifications de pression chez les animaux soumis à des doses croissantes

Sur la figure n° 2 nous avons représenté les modifications de la pression sous l'influence de doses croissantes de Noradrénaline dans l'expérience 15. Nous constatons qu'à chaque élévation de la dose correspond

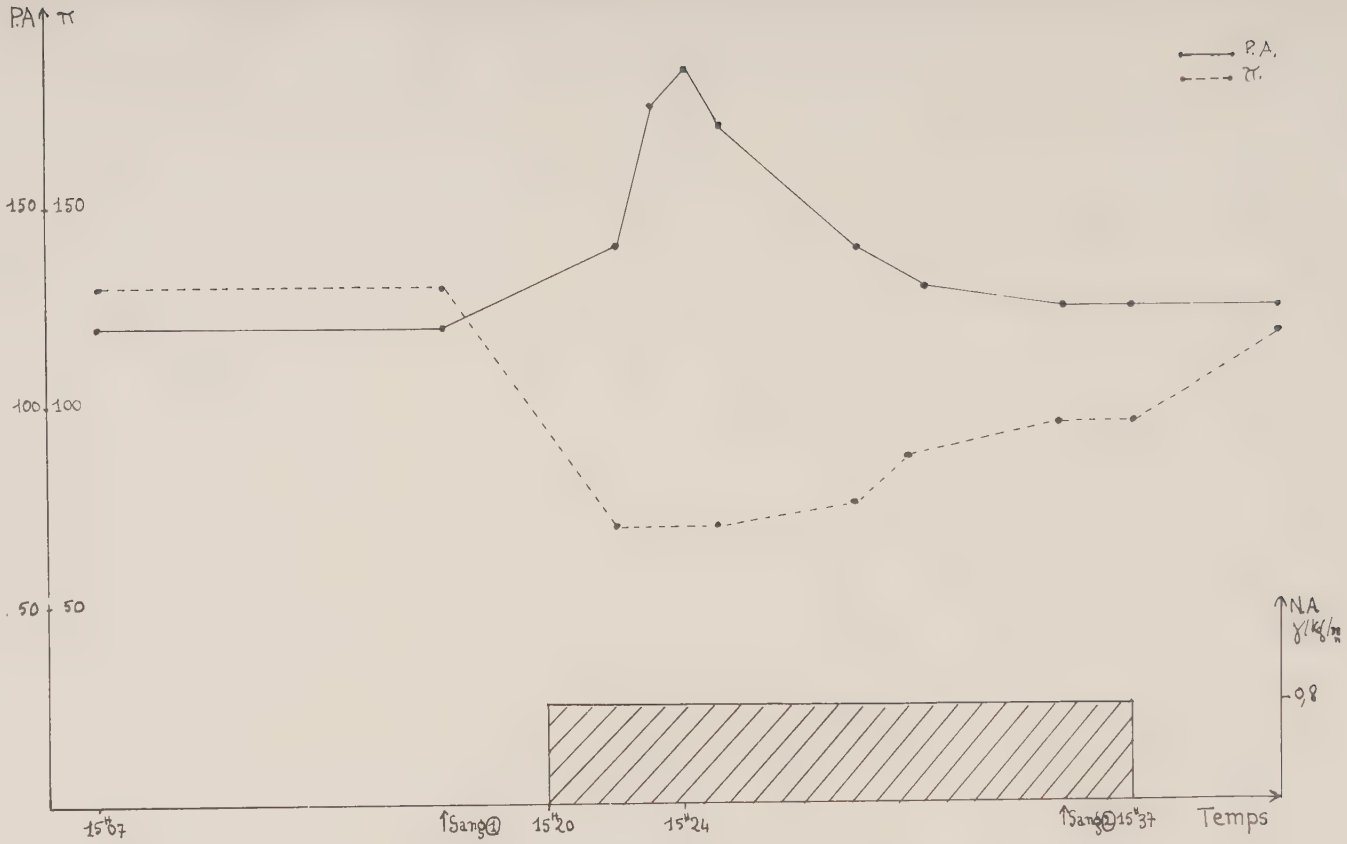


Figure: 1

Evolution du pouls et de la pression artérielle chez le chien anesthésié, sous perfusion d'une dose constante de Noradrénaline

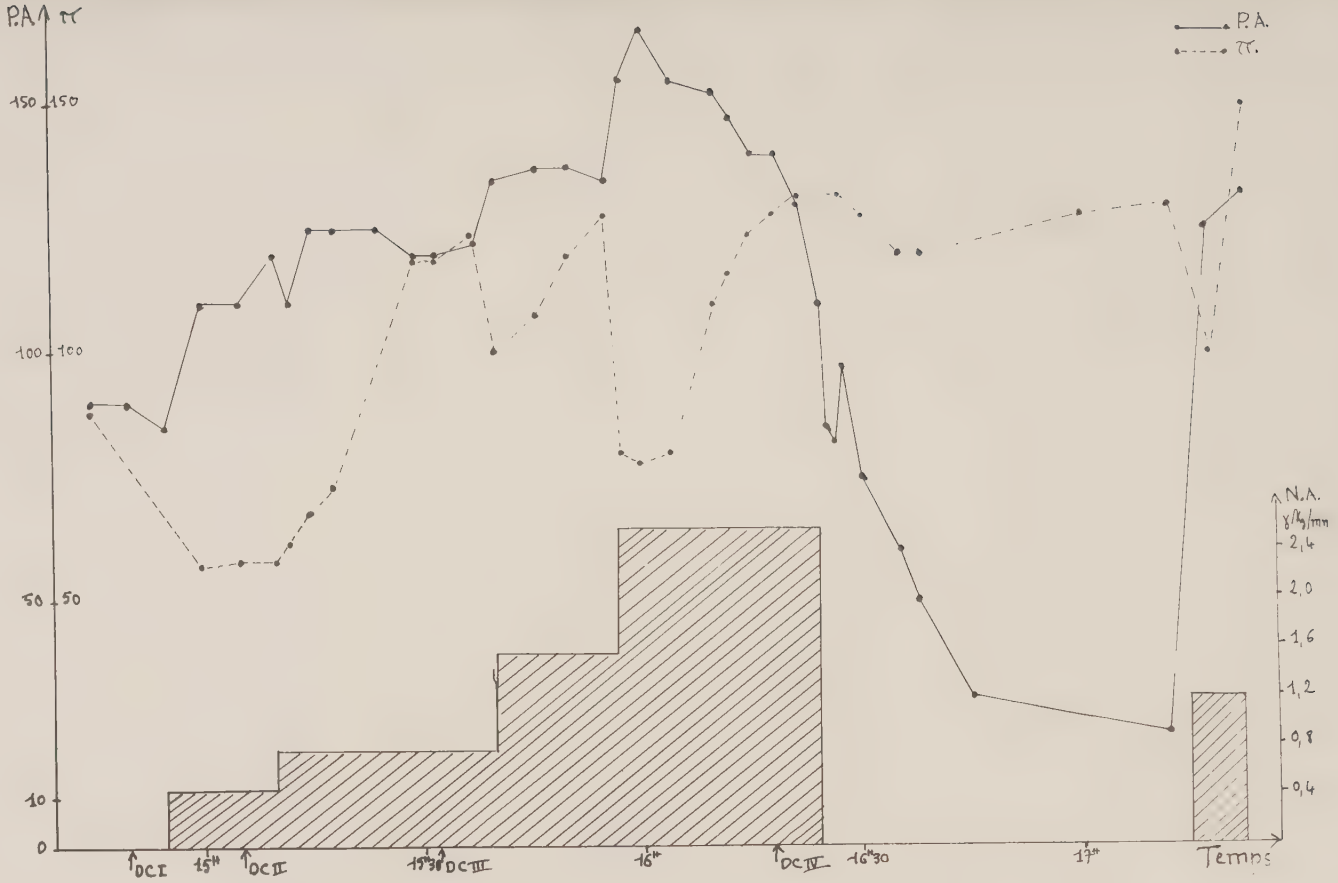


Figure: 2 **Evolution du pouls et de la pression artérielle chez le chien anesthésié, sous perfusion de Noradrénaline à doses croissantes**

une élévation de la pression et que pour chaque dose envisagée le niveau de la pression se stabilise au-dessus du niveau obtenu pou la dose inférieure.

Dans l'expérience n° 9, la pression subit une évolution tout à fait parallèle.

Par contre dans les expériences 10 et 11, sous l'influence des mêmes doses progressives de Noradrénaline (0,8 - 1,6 - 2,4) la pression ne s'élève pas parallèlement. Nous trouvons successivement pour le chien n° 10 : 130 - 155 et 150 mm Hg, et pour le chien n° 11 : 150 - 145 et 152 mm Hg.

Au total, sous l'influence de doses croissantes de Noradrénaline la pression artérielle s'élève, mais cette augmentation n'est pas constamment parallèle à celle de la dose.

2 - Modifications du pouls

Sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline, les variations de la fréquence cardiaque se reproduisent de manière constante.

Sur la figure n° 1 où nous avons étudié les variations de la pression sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline à 0,8 γ/kg/mn, nous avons également suivi les modifications du pouls. Nous voyons, alors que la pression s'élève, que la fréquence cardiaque diminue. Deux minutes après le début de la perfusion le pouls s'est abaissé de 130 à 70 battements par minute. Puis tandis que la pression décroît progressivement, le pouls s'élève lentement pour atteindre 95, après 17 minutes de perfusion.

Sur la figure n° 2 nous avons représenté l'évolution du pouls sous l'influence de doses progressivement croissantes. Chaque élévation de la dose entraine une élévation de pression et un ralentissement du pouls, puis lorsque la pression s'abaisse et se stabilise le pouls se réaccélère.

Dans toutes les expériences nous avons noté cette bradycardie suivant immédiatement le début de la perfusion ou lors de l'augmentation des doses.

3 - Modifications de la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$)

Les résultats sont rassemblés dans le tableau n° 3 où nous avons confronté la $\dot{V}O_2/m^2$, le pourcentage de variation de $\dot{V}O_2$, et les doses de Noradrénaline injectées.

a - Modifications de la $\dot{V}O_2$ par rapport aux doses

Nous avons représenté sur la figure 3 les moyennes de variations de la $\dot{V}O_2$ pour les différentes doses utilisées. Dans tous les cas nous constatons une augmentation de la consommation d'oxygène sous l'influence de la perfusion de Noradrénaline.

- Pour les plus faibles doses (0,4 γ /kg/mn) utilisées dans 9 expériences nous trouvons une élévation de la $\dot{V}O_2$ de 15 $\pm$ 10 p. 100. Avant la perfusion la $\dot{V}O_2/m^2$ varie entre 72,7 et 178,5 cm^3, sous l'influence de 0,4 γ /kg/mn de Noradrénaline, elle s'étage entre 93 et 178 cm^3. Seul le chien n° 20 n'élève pas sa consommation d'oxygène mais il faut noter que le chiffre de départ est particulièrement élevé : 178,5 cm^3.

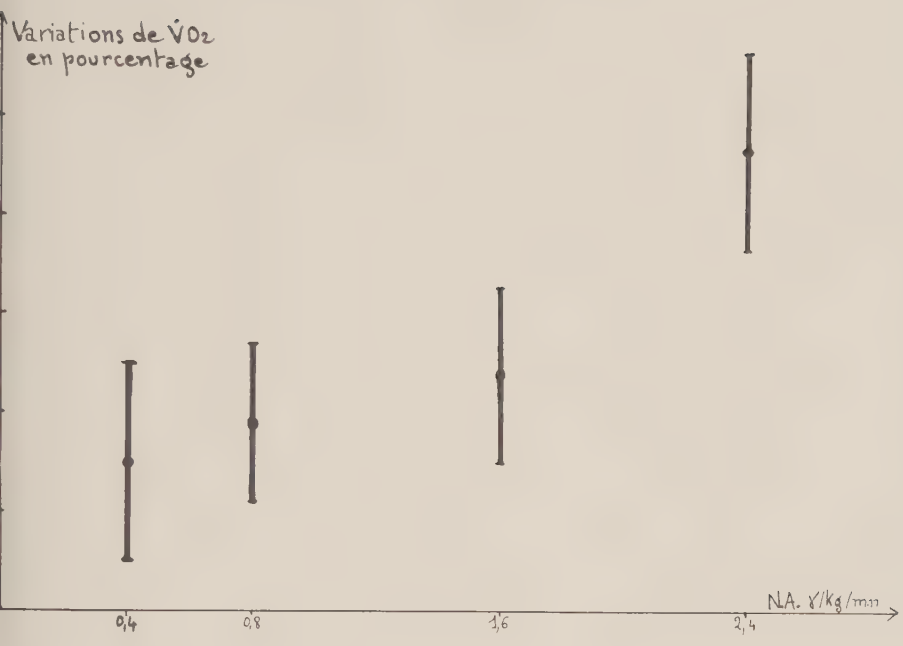
- Pour les doses moyennes (0,8 γ /kg/mn) administrées dans 20 cas, alors que les $\dot{V}O_2$ initiales se situent entre 84,5 et 178,5, après la perfusion elles varient entre 106 et 214 cm^3. Dans ces 20 cas on note une augmentation de la $\dot{V}O_2$; l'élévation moyenne est pour cette dose de Noradrénaline de 19 $\pm$ 8 p. 100.

- Pour les plus fortes doses

Dans les 3 expériences où les chiens ont reçu une dose de 1,6 γ /kg/mn, l'élévation

Chiens	Temps	$\dot{V}O_2/m^2$	Variations p. 100	Nor.Adren. /kg/mn
1	0	153,8		0
	15'	197,3	+ 28 %	0,95
2	0	146,9		0
	30'	162,8	+ 11 %	0,68
	40'	179,2	+ 22 %	3,6
	110'	228,0	+ 55 %	2,47
3	0	188,3		0
	20'	203,2	+ 8 %	0,86
4	0	151,9		0
	15'	171,4	+ 13 %	0,77
5	0	140,3		0
	10'	163,5	+ 17 %	0,87
6	0	136		0
	15'	158,8	+ 17 %	1,0
7	0	164,4		0
	10'	204,4	+ 24 %	0,55
8	0	164,8		0
	30'	196,5	+ 19 %	0,69
9	0	125,9		0
	30'	133,8	+ 6 %	0,8
	60'	154,9	+ 13 %	1,6
	90'	171,1	+ 36 %	2,4
10	0	167,5		0
	20'	202	+ 20 %	0,8
	50'	224,4	+ 34 %	1,6
	80'	269,2	+ 60 %	2,4
11	0	133,2		0
	30'	154,4	+ 16 %	0,8
	50'	166,6	+ 25 %	1,6
	80'	176,2	+ 32 %	2,33
12	0	143,3		0
	25'	155,2	+ 8 %	0,78
	50'	207,9	+ 45 %	2,34
13	0	153,4		0
	20'	169,2	+ 10 %	0,8
14	0	147,1		0
	40'	201,2	+ 37 %	0,8
15	0	84,5		0
	15'	93,0	+ 10 %	0,46
	45'	106,3	+ 26 %	0,77
	90'	130,6	+ 54 %	2,6
16	0	151,0		0
	25'	178,4	+ 18 %	0,42
	45'	196,3	+ 30 %	0,78
17	0	113,2		0
	20'	133,9	+ 18 %	0,4
	40'	149,2	+ 32 %	0,77
18	0	129,8		0
	25'	140	+ 8 %	0,44
	50'	158,3	+ 22 %	0,61
19	0	152,1		0
	20'	162,3	+ 7 %	0,4
	45'	171,6	+ 13 %	0,85
20	0	178,6		0
	25'	177,1	0 %	0,4
	50'	214,4	+ 20 %	0,8
21	0	72,7		0
	20'	96,9	+ 33 %	0,4
22	0	125,3		0
	20'	159,9	+ 28 %	0,4
23	0	128,1		0
	25'	144,7	+ 13 %	0,4

Tableau 3 : Modifications de la consommation d'oxygène (rapportée au mètre carré de surface = $\dot{V}O_2/m^2$) et variations de cette consommation en pourcentage sous l'influence d'une perfusion de Nor-Adrénaline à dose croissante, chez les chiens anesthésiés.



Doses	0,4	0,8	1,6	2,4
Nombre de chiens	9	20	3	6
$\dot{V}O_2$ de départ	126±31	146±22	142±18	134±25
Variations de $\dot{V}O_2$	+15±10 p.100	+19±8 p.100	+24±9 p.100	+47±10 p.100

Figure: 3 **Variations de la consommation d'oxygène, chez les chiens anesthésiés, sous des doses différentes de Noradrénaline**

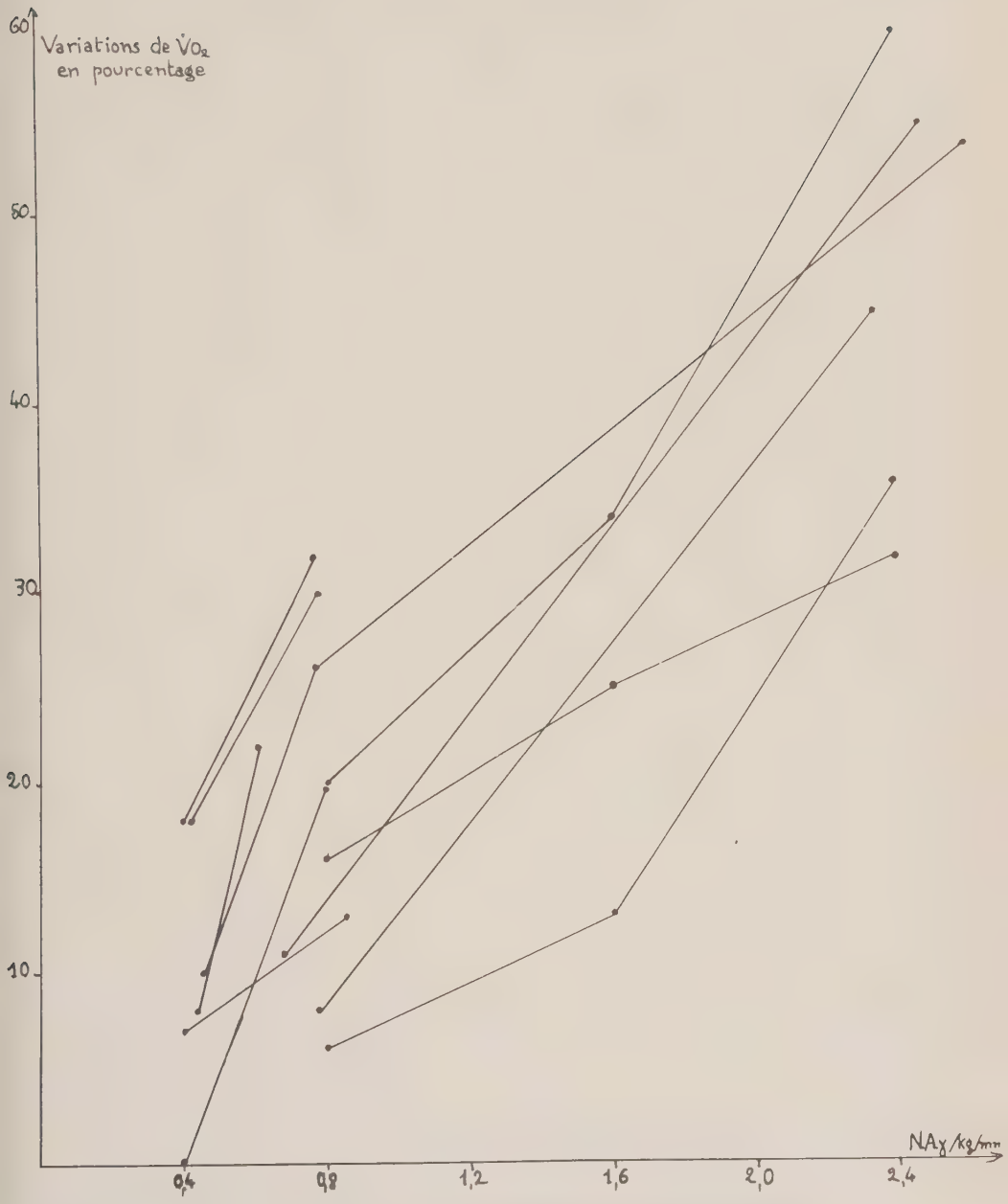


Figure : 4 Variations de la $\dot{V}O_2$, sous l'influence de doses croissantes

moyenne de $\dot{V}O_2$ est de 24 ± 9 p. 100

Pour la dose 2,4 γ /kg/mn, utilisée dans 6 expériences, l'augmentation de la $\dot{V}O_2$ est encore plus importante.

Pour des chiffres de départ variant entre 84,5 et 167,5 cm^3, après administration de cette dose de Noradrénaline les $\dot{V}O_2$ se situent entre 130,6 et 269 cm^3, soit une élévation moyenne de 47 ± 10 p. 100.

b - Modifications de la $\dot{V}O_2$ sous l'influence de doses croissantes

Chez les animaux soumis à des doses progressivement croissantes de Noradrénaline, on constate que la $\dot{V}O_2$ s'élève parallèlement aux doses. Par exemple dans l'expérience n°10 où les doses administrées sont successivement 0,8 - 1,6 - 2,4 γ /kg/mn la $\dot{V}O_2$ s'élève respectivement de 167,5 à 202 - 224,4 et 269,2 cm^3.

Nous avons représenté sur la figure n° 4 les pourcentages d'élévation de $\dot{V}O_2$ sous l'influence des doses croissantes de Noradrénaline. Nous voyons que dans tous les cas à l'augmentation de la dose correspond une élévation de la consommation d'oxygène.

4 - Modifications du quotient respiratoire R

Les variations du quotient respiratoire ne peuvent être étudiées que dans les expériences où la ventilation a été maintenue à peu près constante. Dans le tableau n° 4 représentant les variations de R nous n'avons retenu que les cas où les variations de ventilation sont inférieures à 10 p. 100.

a - Variations de R en fonction de la dose

Tout d'abord il faut noter que dans 16 ex-

périences sur les 17 retenues, le quotient respiratoire diminue, que le chiffre initial soit inférieur ou supérieur à 1 (l'hyperventilation artificielle est responsable des quotients de départ supérieurs à 1). L'expérience n° 10 seule fait exception. (exp. 17-18 - 19 - 21 - 22 - 23).

- Pour une faible dose 0,4 γ /kg/mn que nous avons pu retenir 6 fois, les variations de R vont de -7 à -27 p. 100 alors que les variations de ventilations sont comprises entre +10 et -7 %. Dans ces 6 cas la baisse moyenne de R est de -14,7 p. 100 alors que la ventilation diminue de 1,3 p. 100

- Pour une dose moyenne de 0.8 γ /kg/mn. 12 expériences sont retenues. Les variations de R vont de 0 à -29 p. 100, celles de la ventilation de +5 à -7 p. 100. Au total, pour ces 12 cas l'abaissement moyen du quotient respiratoire est de -18 ± 9 p. 100 alors que la variation moyenne de la ventilation est de -2,4 ± 4 p. 100

- Pour les doses supérieures à 0,8 γ /kg/mn, le petit nombre de cas ne permet pas de conclure, mais si l'on ne tient pas compte du chien 10, nous trouvons pour une dose de 3,5 γ /kg/mn dans l'expérience n° 1, un abaissement du quotient respiratoire de -21 p. 100, et chez le chien 11, pour une dose de 1,6 γ /kg/mn une baisse de -34 p.100

b - Modifications de R sous l'influence d'une dose croissante

Dans les expériences 1 - 11 - 18, l'administration de doses croissantes de Noradrénaline entraine une diminution plus marquée de R. Par exemple chez le chien recevant successivement 0,8 - 1,6 - 2,33 γ /kg/mn les variations de R sont respectivement de -27, -34, -34 p. 100 alors que les variations correspondantes de la ventilation sont de +5, 0 et +7 p. 100

N° Chiens	VE	Variations de VE %	R	Variations de R %	Nor-Adrénaline γ/kg/mn.
1	5.830		0,758		0
	5.630	- 3 %	0,707	- 7 %	0,95
	5.850	0	0,600	- 21 %	3,50
3	7.870		0,956		0
	7.700	- 2 %	0,826	- 14 %	0,86
4	6.150		1,150		0
	5.850	- 5 %	0,810	- 29 %	0,77
5	5.930		1,316		0
	5.630	- 5 %	1,000	- 24 %	0,87
6	5.600		1,000		0
	5.370	- 4 %	0,802	- 20 %	1,0
8	7.960		0,934		0
	7.920	- 1 %	0,770	- 18 %	0,69
10	3.430		0,870		0
	3.400	- 1 %	0,871	0	0,8
	3.660	+ 7 %	0,906	+ 4 %	1,6
11	5.500		1,160		0
	5.800	+ 5 %	0,850	- 27 %	0,8
	5.500	0	0,760	- 34 %	1,6
	5.900	+ 7 %	0,760	- 34 %	2,33
12	4.300		1,180		0
	4.000	- 7 %	0,930	- 21 %	0,78
13	4.170		0.870		0
	3.970	- 5 %	0,810	- 7 %	0,80
14	4.600		0,930		0
	4.270	- 7 %	0,710	- 24 %	0,80
17	2.900		0,970		0
	3.030	+ 5 %	0,840	- 14 %	0,40
18	5.000		1,110		0
	4.670	- 7 %	0,930	- 16 %	0,44
	5.300	+ 6 %	0,840	- 24 %	0,61
19	3.500		0,830		0
	3.300	- 6 %	0,770	- 7 %	0,40
21	2.900		1,060		0
	2.700	- 7 %	0,770	- 27 %	0,40
22	5.370		1,065		0
	5.900	+ 10 %	0,901	- 15 %	0,40
23	4.230		0,840		0
	4.100	- 3 %	0,765	- 9 %	0,40

Tableau 4 : Modifications du quotient respiratoire R et variations en pourcentage, sous l'influence de la noradrénaline, chez les chiens anesthésies, comparativement aux modifications de la ventilation VE.

iens	Temps	Cap.O_2	Variations p. 100	Ca_{O_2}-$C\bar{v}_{O_2}$	Variations p. 100	Nor-Adré. γ/kg/mn
	0	20,75		3,32		0
	15'	23,40	+ 13 %	2,46	- 26 %	0,95
	0	22,0		3,63		0
	30'	23,6	+ 7 %	3,42	- 6 %	0,68
	40'	25,7	+ 17 %	3,83	+ 6 %	3,6
	110'	22,3	+ 1 %	4,35	+ 20 %	2,47
	0	22,7		4,20		0
	20'	28,46	+ 25 %	4,55	+ 8 %	0,86
	0	21,78		3,49		0
	15'	21,99	+ 1 %	5,06	+ 45 %	0,77
	0	17,8		3,29		0
	10'	19,0	+ 7 %	4,84	+ 47 %	0,87
	0	20,72		4,97		0
	15'	21,68	+ 5 %	4,88	- 2 %	1,0
	0	24,85		5,96		
	10'	25,63	+ 3 %	5,76	- 3 %	0,55
	0	21,37		4,06		
	30'	22,71	+ 6 %	5,22	+ 29 %	0,69
	0	17,72		4,07		0
	30'	21,48	+ 21 %	5,48	+ 35 %	0,8
	60'	21,58	+ 22 %	4,42	+ 9 %	1,6
	90'	21,11	+ 19 %	5,28	+ 28 %	2,4
	0	17,05		5,97		0
	20'	19,33	+ 13 %	6,18	+ 3 %	0,8
	50'	20,18	+ 18 %	5,95	0 %	1,6
	80'	18,97	+ 11 %	5,12	- 14 %	2,4
	0	22,66		4,08		0
	30'	26,72	+ 18 %	5,74	+ 40 %	0,8
	50'	27,97	+ 23 %	5,87	+ 44 %	1,6
	80'	27,52	+ 21 %	6,60	+ 62 %	2,33

Chiens	Temps	CapO_2	Variations p. 100	Ca_{O_2}-$C\bar{v}_{O_2}$	Variations p. 100	Nor-Adré. γ/kg/mn.
12	0	19,35		4,64		0
	25'	21,07	+ 9 %	4,85	+ 4 %	0,78
	50'	22,78	+ 18 %	4,67	0 %	2,34
13	0	18,9		5,67		0
	20'	19,6	+ 4 %	5,68	0 %	0,8
14	0	24,32		4,38		0
	40'	25,51	+ 5 %	3,95	- 10 %	0,8
15	0	19,50		5,07		0
	15'	20,50	+ 5 %	5,84	+ 15 %	0,46
	45'	21,0	+ 8 %	5,98	+ 18 %	0,77
	90'	21,2	+ 9 %	8,05	+ 59 %	2,6
16	0	25,55		5,49		0
	25'	27,5	+ 8 %	4,54	- 17 %	0,42
	45'	29,03	+ 14 %	4,93	- 10 %	0,78
17	0	17,17		6,01		0
	20'	20,38	+ 18 %	6,62	+ 10 %	0,4
	40'	23,82	+ 39 %	7,14	+ 19 %	0,77
18	0	23,58		5,66		0
	25'	24,55	+ 4 %	5,52	- 2 %	0,44
	50'	25,23	+ 7 %	6,18	+ 9 %	0,61
19	0	24,73		4,82		0
	20'	24,43	- 1 %	4,52	- 6 %	0,4
	45'	26,32	+ 6 %	6,97	+ 45 %	0,85
20	0	24,0		6,96		0
	25'	24,46	+ 2 %	7,34	+ 5 %	0,4
	50'	26,12	+ 9 %	7,18	+ 3 %	0,8
21	0	18,99		4,46		0
	20'	19,59	+ 3 %	5,58	+ 25 %	0,4
22	0	24,01		4,80		0
	20'	25,23	+ 5 %	5,55	+ 16 %	0,4
23	0	19,92		4,28		0
	25'	21,64	+ 9 %	4,33	+ 1 %	0,4

Tableau 5 : Modifications de la capacité en oxygène et de la différence artério-veineuse en oxygène, sous l'influence d'une perfusion de Nor-Adrénaline à dose croissante, chez les chiens anesthésiés.

Dans ces expériences, la ventilation n'étant pas parfaitement constante, on peut se demander si les variations de ventilation sont responsables des modifications du quotient respiratoire.

Un calcul statistique établi pour les doses 0,4 et 0,8 γ /kg/mn prouve dans les deux cas, qu'il y a indépendance totale entre les variations de la ventilation et l'abaissement de R, les coeffinients de corrélation étant de 0,13 pour la dose 0,4 et 0,08 pour la dose 0,8.

5 - Modifications de la différence artério-veineuse en oxygène : $CaO_2 - C\bar{v}O_2$

La différence artérioveineuse en oxygène est fonction d'une part de la capacité en oxygène du sang CaO_2 et de la saturation des sangs artériel et veineux mêlés SaO_2 et $S\bar{v}O_2$.

a - Modifications de la capacité en oxygène

Dans le tableau 5 nous avons représenté les modifications de la capacité en oxygène en fonction des doses de Noradrénaline.

- Pour de faibles doses 0,4 γ /kg/mn (9 cas) nous constatons que la capacité en O_2 s'élève très modérément. Les capacités de départ varient entre 17 et 25,5 Vol. p. 100, après Noradrénaline elles sont comprises entre 20,4 et 27,5, soit une augmentation moyenne de +6 $\pm$5 p. 100.

- Pour une dose moyenne de 0,8 γ /kg/mn (20 cas), les capacités s'étageant entre 17 et 25,5 Vol. p. 100 au départ, se situent après Noradrénaline entre 19 et 29,6 Vol. p. 100. L'augmentation moyenne de la capacité est pour cette dose de 11 $\pm$ 9 p. 100.

- Pour une dose supérieure : 1,6 γ /kg/mn (3 cas) nous trouvons une augmentation plus importante de la CaO_2. Dans les expériences 9 - 10 - 11, nous notons respectivement

+22, +18, +23 p. 100 soit en moyenne +21p. 100.

- Pour les fortes doses 2,4 γ /kg/mn : (6 cas), les capacités de départ s'étageant entre 17 et 22,6 Vol. p. 100, varient après Noradrénaline entre 18,9 et 27,5 Vol. p. 100. L'augmentation moyenne est alors de 13 ± 7 p. 100.

- Sous l'influence de doses progressivement croissantes, réalisées dans les expériences 9 - 10 - 11 - 15, l'évolution de la CaO_2 se fait de manière homogène. Ainsi dans les expériences 9 - 10 - 11 où les doses administrées sont de 0,8 - 1,6 - 2,4 γ /kg/mn, la capacité s'élève de façon nette pour la 1ère dose (+21, +13, +8 p. 100) continue à s'élever pour la dose 1,6 (+22, +18, +23 p. 100) mais n'augmente plus pour la dose 2,4 (+19, +11, +21 p.100)

b - Modifications de la saturation oxyhémoglobinée des sangs artériel et veineux mêlés

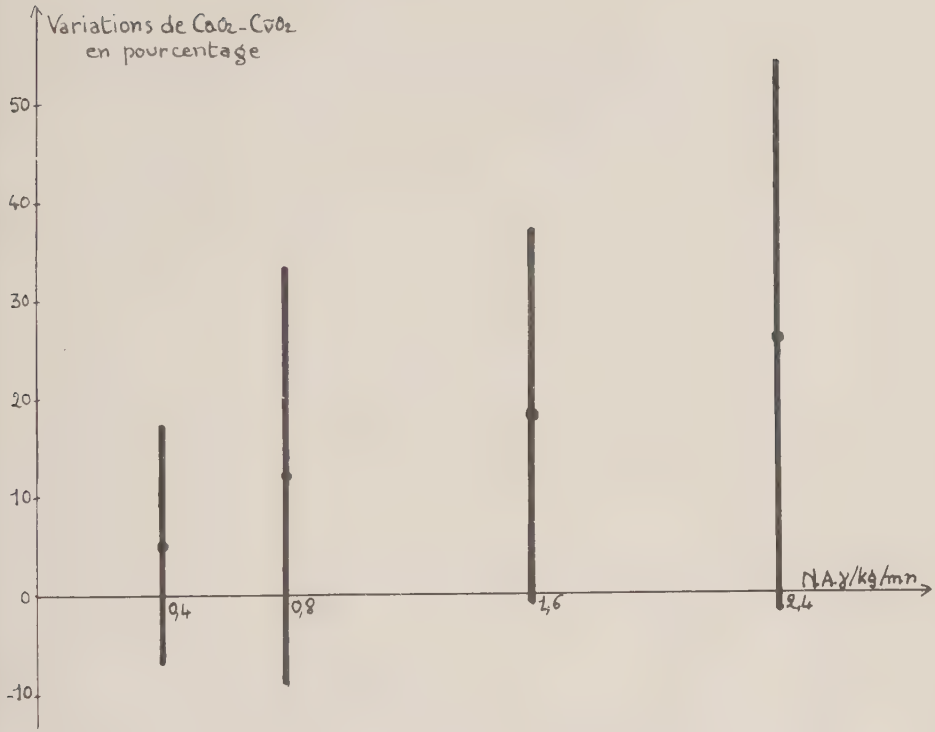
En se rapportant au tableau général n° 1, on constate que pour l'ensemble des 23 chiens anesthésiés,

- Dans les conditions de départ :

  . la saturation oxyhémoglobinée du sang artériel (SaO_2) est en règle supérieure à 95 p. 100 ; les chiens 1, 2 et 20 ont un chiffre légèrement plus bas : 94,5, 94 et 93 p. 100

  . la saturation oxyhémoglobinée du sang veineux mêlé ($S\bar{v}O_2$) est variable, s'étageant entre 61 et 82 p. 100, soit une valeur moyenne de 74 p. 100.

  . la différence artérioveineuse (SaO_2 - $S\bar{v}O_2$) est comprise entre 16 et 35 p.100 soit en moyenne 22,9 p. 100.



Doses	0,4	0,8	1,6	2,4
Nombre de chiens	9	20	3	6
Ca_{O_2}-$C\bar{v}_{O_2}$ de départ	5,28±0,80	4,79±0,94	4,71±0,89	4,58±0,79
Variations de Ca_{O_2}-$C\bar{v}_{O_2}$	+5±12	+12±21	+18±19	+26±28

Figure : 5 Variations de la différence artério-veineuse en oxygène, sous différentes doses de Noradrénaline

- Après administration de Noradrénaline :

. pour les doses faibles et moyennes (0,4 et 0,8 γ /kg/mn)

= la saturation oxyhémoglobinée artérielle reste satisfaisante, les chiens 1, 3 et 20 ont seuls une saturation inférieure à 95 p. 100 (respectivement 84,5, 94,5 et 92,5 p. 100).

= la saturation oxyhémoglobinée du sang veineux mêlé varie également très peu, la valeur moyenne étant de 73 p. 100.

= la différence $SaO_2 - S\bar{v}O_2$, ne se modifie pratiquement pas ; la différence moyenne est encore de 22,9 p. 100.

. pour les fortes doses (2,4 γ /kg/mn)

= la saturation artérielle diminue légèrement, mais reste en moyenne à 95 p. 100

= la $S\bar{v}O_2$ baisse d'une manière plus importante, atteignant à peine 70 p.100 en moyenne

= la différence $SaO_2 - S\bar{v}O_2$ s' accroît, la valeur moyenne étant de 25,7 p.100

. chez les animaux soumis à des doses croissantes de Noradrénaline

= la différence $SaO_2 - S\bar{v}O_2$ s'accroît dans les expériences 9, 11 et 15, passant de 23 à 25 p. 100 pour le chien 9, de 18 à 24 p. 100 pour le chien 11, de 26 à 38 p. 100 pour le chien 15

= Dans un cas (expérience 10) cette différence diminue de 35 à 27 p. 100, mais il faut noter que dans cette expérience la valeur de la différence $SaO_2 - S\bar{v}O_2$ de départ est nettement au-dessus de la valeur moyenne pour l'ensemble des 23 chiens.

On peut déjà insister sur le fait suivant : la SaO2 se maintient dans des limites normales après administration de Noradrénaline malgré l'augmentation de $\dot{V}O_2$, c'est donc que la compensation ventilatoire obtenue avec le respirateur artificiel a été suffisante.

c - Modifications de la différence artério-veineuse en oxygène $CaO_2 - C\bar{v}O_2$:

La différence artério-veineuse en oxygène, qui résulte des 2 facteurs précédemment étudiés, évolue de manière assez variable dans les différentes expériences.

Sur la figure 5 nous avons représenté les variations de $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ en fonction des doses. Nous constatons que la valeur moyenne de la différence artério-veineuse croît modérément avec les différentes doses envisagées mais, également, que plus la dose augmente plus les limites de variation sont importantes.

La figure 6, où nous avons représenté l'évolution de la différence artério-veineuse sous l'influence de doses croissantes, fait apparaître la très grande variabilité des résultats.

6 - Modifications de l'index cardiaque I.C

Dans le tableau 6 nous avons représenté les modifications de l'index cardiaque sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline pour les 23 chiens anesthésiés. Dans nos conditions expérimentales, les index de départ varient entre 1,67 et 4,63, l'index moyen étant de 3,1.

Chiens	Temps	I.C.	Variations I.C. p. 100	Nor.Adrénaline γ/kg/mn
1	0	4,63		0
	15'	8,0	+ 73 %	0,95
2	0	4,05		0
	30'	4,76	+ 17 %	0,68
	40'	6,35	+ 54 %	3,6
	110'	5,24	+ 29 %	2,47
3	0	4,48		0
	20'	4,47	0 %	0,86
4	0	4,35		0
	15'	3,39	- 22 %	0,77
5	0	4,27		0
	10'	3,36	- 21 %	0,87
6	0	2,74		0
	15'	3,26	+ 18 %	1,0
7	0	2,76		0
	10'	3,55	+ 28 %	0,55
8	0	4,04		0
	30'	3,76	- 7 %	0,69
9	0	3,09		0
	30'	2,44	- 21 %	0,8
	60'	3,48	+ 12 %	1,6
	90'	3,24	+ 5 %	2,4
10	0'	2,80		0
	20'	3,26	+ 16 %	0,8
	50'	3,77	+ 35 %	1,6
	80'	5,25	+ 87 %	2,4
11	0'	3,26		0
	30'	2,69	- 17 %	0,8
	50'	2,84	- 13 %	1,6
	80'	2,67	- 18 %	2,33

Chiens	Temps	I.C.	Variations I.C. p. 100	Nor.Adrénaline γ/kg/mn
12	0	3,09		0
	25'	3,20	+ 4 %	0,78
	50'	4,31	+ 39 %	2,34
13	0	2,70		0
	20'	2,98	+ 10 %	0,8
14	0	3,36		0
	40'	5,08	+ 51 %	0,8
15	0	1,67		0
	15'	1,59	- 4 %	0,46
	45'	1,78	+ 6 %	0,77
	90'	1,62	- 2 %	2,6
16	0	2,75		0
	25'	3,93	+ 43 %	0,42
	45'	3,98	+ 45 %	0,78
17	0	1,88		0
	20'	2,02	+ 7 %	0,4
	40'	2,09	+ 11 %	0,77
18	0	2,29		0
	25'	2,54	+ 10 %	0,44
	50'	2,56	+ 12 %	0,61
19	0	3,15		0
	20'	3,59	+ 14 %	0,4
	45'	2,46	- 22 %	0,85
20	0	2,57		0
	25'	2,41	- 6 %	0,4
	50'	2,99	+ 16 %	0,8
21	0	1,63		0
	20'	1,74	+ 7 %	0,4
22	0	2,61		0
	20'	2,88	+ 10 %	0,4
	0	2,99		0
	25'	3,34	+ 12 %	0,4

Tableau : 6

Modifications de l'index cardiaque et variations de l'index en pourcentage, sous l'influence d'une pertusion de Nor.Adrénaline à dose croissante, pour l'ensemble des chiens anesthésiés.

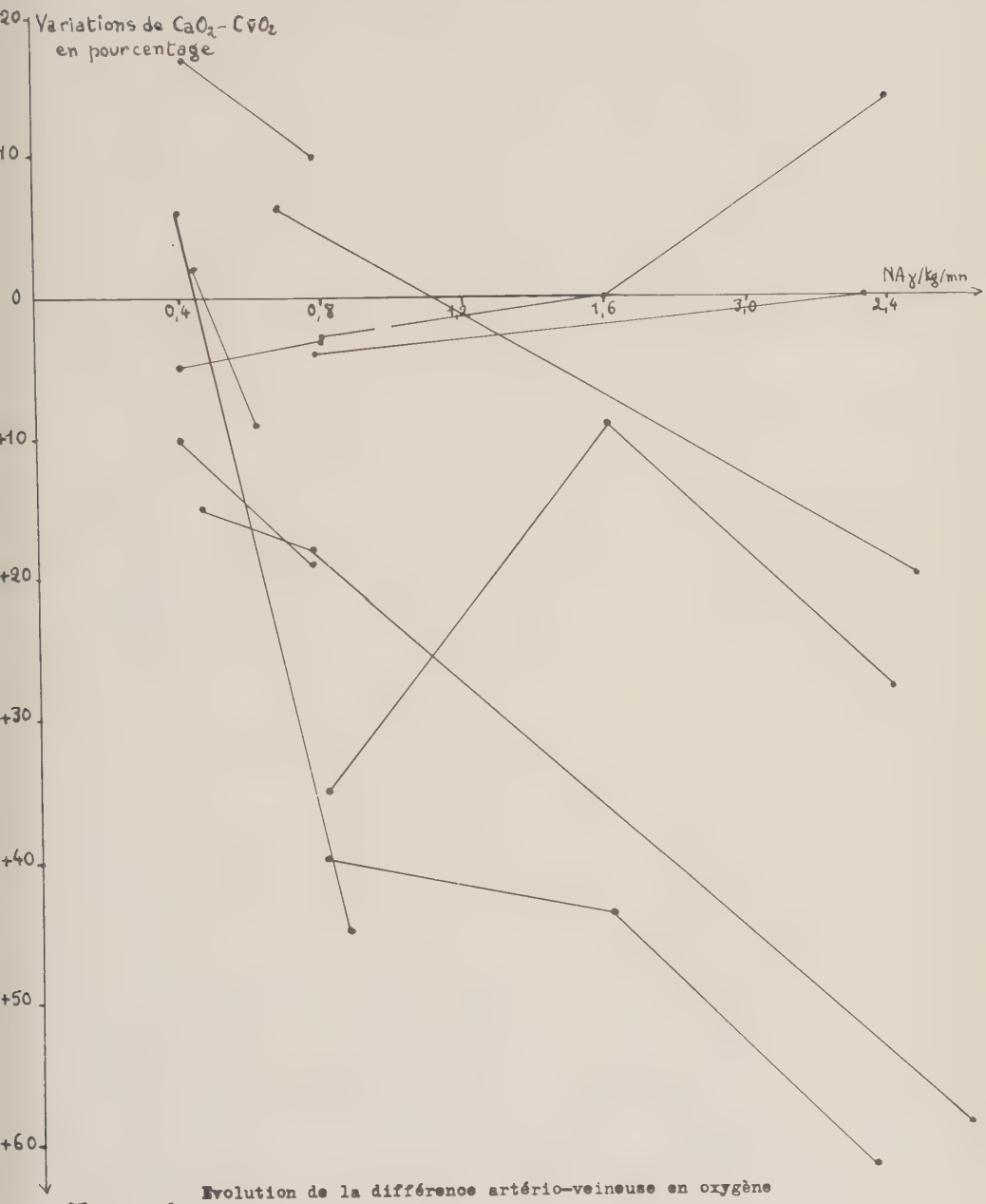
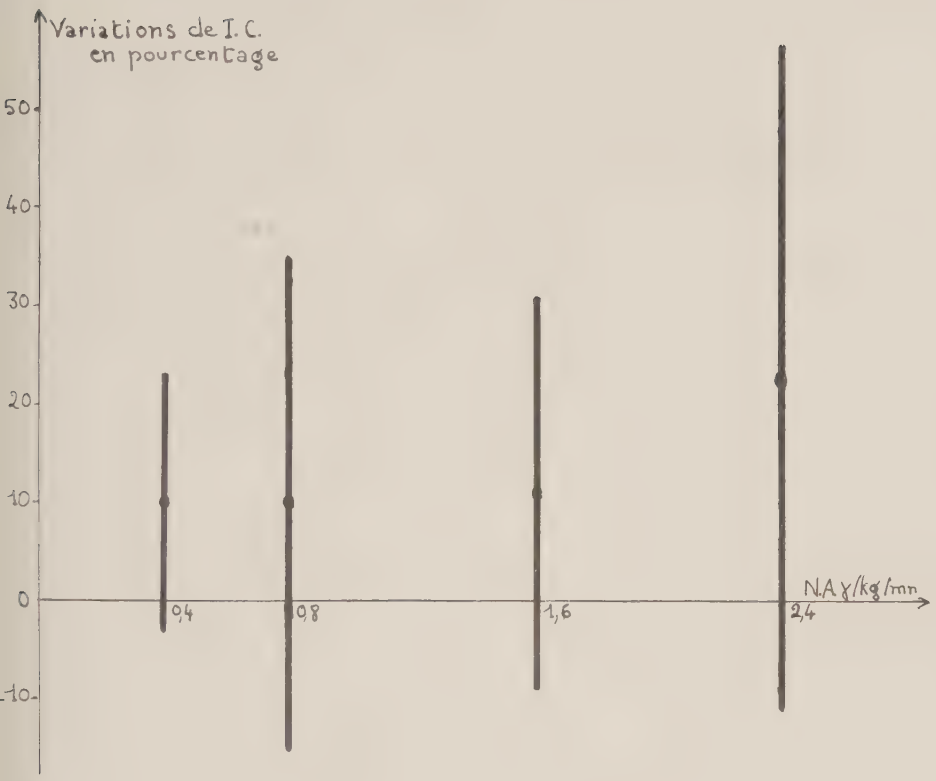


Figure: 6

Evolution de la différence artério-veineuse en oxygène sous l'influence de doses croissantes



Doses	0,4	0,8	1,6	2,4
Nombre de chiens	9	20	3	6
I.C. de départ	2,39±0,54	3,20±0,83	3,05±0,19	2,99±0,36
Variations de I.C.	+10±13	+10±25	+11±20	+23±34

Figure 7: Variations de l'index cardiaque chez les chiens anesthésiés, sous différentes doses de Noradrénaline

0,4 γ /kg/mn, les variations de l'index cardiaque sont modérées. Nous avons représenté sur la figure 7 les modifications de l'index par rapport aux doses.

Dans les 9 expériences où la dose 0,4 a été utilisée nous constatons que 7 fois l'index s'élève, 2 fois il s'abaisse. La variation moyenne est de +10 ± 13 p. 100

- Sous l'influence des doses moyennes 0,8 γ par kg par mn utilisées dans 20 expériences, nous trouvons que l'index augmente dans 13 cas, 6 fois il diminue, 1 fois l'index ne se modifie pas. La variation moyenne dans ce cas est de +10 ±11,2 p. 100

- Sous l'influence des fortes doses

Dans les 3 expériences où la dose administrée est de 1,6 γ /kg/mn, 2 fois l'index s'élève, 1 fois il baisse. La variation moyenne est alors de +11 ±20

Pour la dose 2,4 γ /kg/mn utilisée 6 fois, l'index augmente 4 fois, diminue 2 fois. La variation moyenne est dans ce cas de 23 ± 34 p. 100.

Au total nous voyons que dans les 2/3 des cas, l'I.C. s'élève pour les 4 doses de Noradrénaline considérées, mais cette élévation n'est pas très importante.

b - Modifications de l'index cardiaque chez les animaux soumis à des doses croissantes

Sur la figure 8 nous avons représenté les variations de l'index cardiaque sous l'influence des doses croissantes. Nous voyons que si, dans certains cas l'index s'élève progressivement dans d'autres il reste constamment en-dessous du chiffre de départ, parfois encore l'index s'élève pour une des doses et diminue pour une dose supérieure.

Au total on voit donc que les modifications de l'index cardiaque sont variables sur l'ensemble de nos expériences.

7 - En conclusion, nos résultats doivent être interprétés en fonction des données statistiques pour préciser en particulier si les modifications hémodynamiques obtenues avec la Nor-adrénaline chez le chien anesthésié ont une signification réelle. Ce point doit absolument être abordé car certains résultats exposés sont très hétérogènes.

L'ensemble de ces résultats statistiques est figuré sur le tableau n° 7.

a - La pression artérielle

Elle est augmentée de manière constante sous l'effet de la Nor-adrénaline, et cette augmentation est progressivement croissante avec l'élévation de la dose,

- pour chaque dose l'augmentation est significative à un seuil P toujours voisin de 0,01

- pour les doses croissantes : entre 0,4 et 0,8 γ /kg/mn la différence est significative à un seuil $P < 0,10$; entre 0,8 et 2,4 γ /kg/mn la différence est hautement significative $P \leq 0,01$

b - La consommation d'oxygène

L'augmentation de la $\dot{V}O_2$ est importante pour chaque dose, le seuil de signification est $< 0,01$.

Cette augmentation de la $\dot{V}O_2$ croit avec la dose de Nor-Adrénaline perfusée(cf. figure 3)

c - La différence artérioveineuse en oxygène

Pour chaque dose considérée, la moyenne ob-

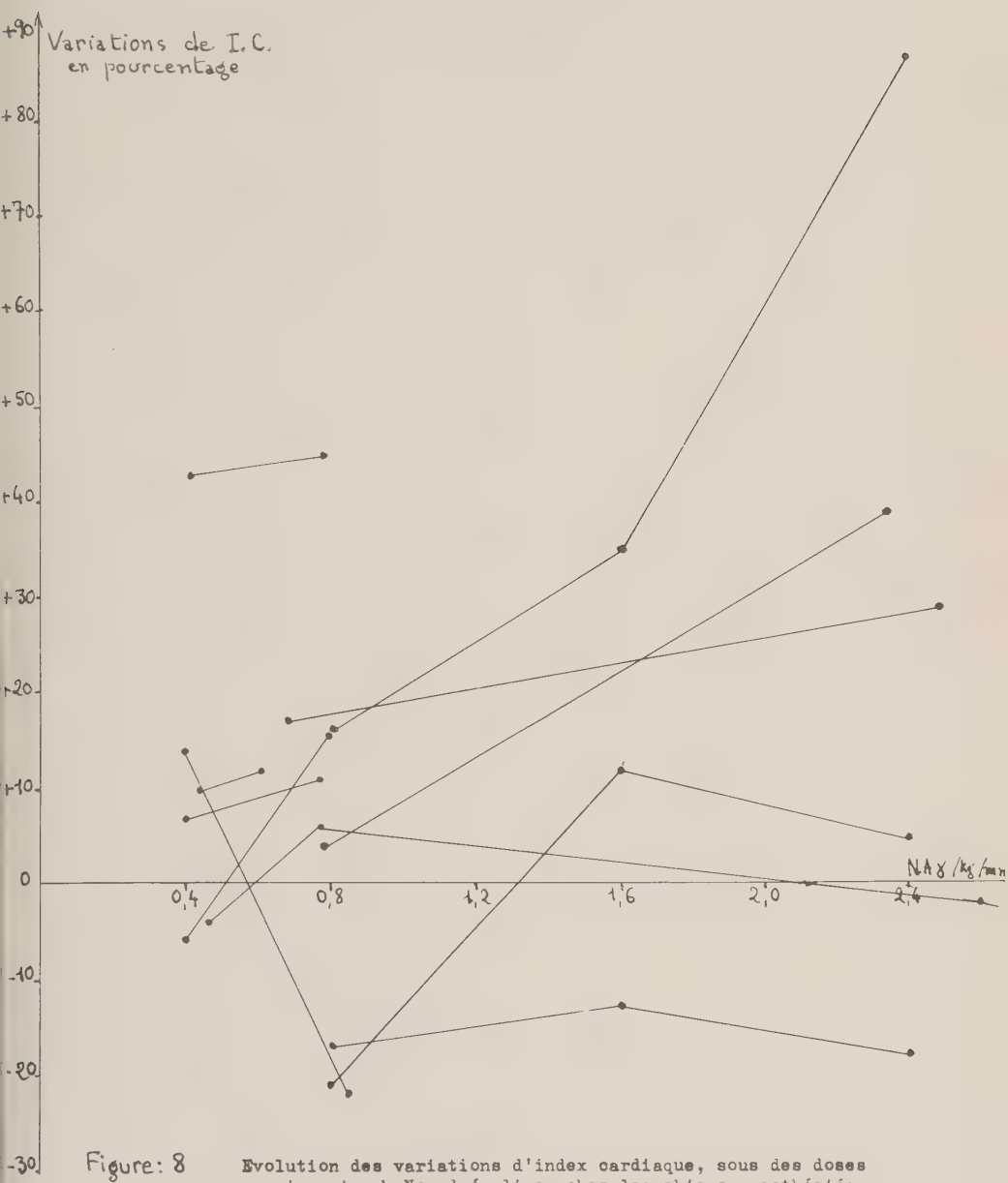


Figure: 8 **Evolution des variations d'index cardiaque, sous des doses croissantes de Noradrénaline, chez les chiens anesthésiés**

servée après Nor-Adrénaline est plus élevée que celle de départ ; mais l'accroissement de la différence artério-veineuse n'est significative à un seuil satisfaisant que pour les doses de 0,8 et 2,4 γ /kg/mn, encore faut-il signaler que pour cette dernière dose l'augmentation est très dispersée (seuil de r = 0,95).

Pour la dose 0,4 γ , la différence artério-veineuse bien qu'homogène (seuil de r# 0,01) n'est significative qu'au seuil de t, P = 0,25.

d - L'index cardiaque

L'augmentation des doses entraine une élévation des moyennes d'index, mais l'écart type s'accroit beaucoup entre 0,4 et 0,8 γ /kg par mn, on assiste donc à une dispersion des résultats sans augmentation notable des chiffres moyens. Par conséquent, entre ces deux doses, la différence d'augmentation n'est pas significative, il s'agit d'ensembles de même moyenne mais de variance différente.

Pour la dose 2,4 γ /kg/mn la moyenne s'accroit nettement mais l'écart type est encore augmenté et l'augmentation de l'index cardiaque n'est plus significative qu'au seuil de t, P = 0,15 soit pour 58 p. 100 des cas observés.

Si on analyse les différences d'augmentation d'index cardiaque entre 0,4 et 2,4 γ , puis entre 0,8 et 2,4 γ /kg/mn, on s'aperçoit qu'elles sont très peu significations. La cause de ce fait réside dans l'inégalité de distribution de l'index cardiaque pour la dose 2,4 γ par kg par mn ; et l'analyse faite à l'aide de la table de Sukhatme montre l'absence de différence significative entre augmentation d' Index cardiaque pour 0,4 et 0,8 γ d'une part et celle pour 2,4 γ /kg/mn de l'autre.

Il faut donc retenir que si l'index cardiaque augmente de manière significative par rap-

port à l'index de départ pour une dose donnée de Nor-Adrénaline, les différences entre les divers pourcentages de variations pour des doses croissantes ne sont pas significatives.

III - DISCUSSION

Les résultats qui viennent d'être exposés apportent un certain nombre de points précis concernant les effets d'une perfusion de Noradrénaline. Il ne fait aucun doute qu'une telle perfusion entraine une hausse de pression accompagnée d'une bradycardie, ou encore qu'elle augmente de manière significative la consommation d'oxygène. Par contre son action sur l'index cardiaque et la différence artério-veineuse en oxygène est d'interprétation plus difficile car les résultats obtenus sont beaucoup plus hétérogènes. C'est l'interprétation de ces derniers faits qui nous retiendra particulièrement dans cette discussion, nous essaierons d'en retrouver les causes dans nos techniques, dans l'exposition de nos résultats ou encore dans les travaux des autres auteurs concernant le même sujet.

Nous envisagerons dans cette discussion les points suivants :

- dans un premier temps nous essaierons de discuter la validité des résultats obtenus compte tenu des méthodes et des techniques utilisées dans ce travail,

- dans un deuxième temps, nous confrontons les divers résultats obtenus par les différents auteurs avec notre propre travail,

- enfin dans un dernier temps nous envisagerons un essai d'interprétation des effets hémodynamiques de la Nor-Adrénaline chez l'animal anesthésié, en tenant compte des corrélations statistiques.

A - Validité des résultats obtenus

	NA = 0,4 γ			NA = 0,8 γ			NA = 1,6 γ			NA = 2,4 γ		
	9 chiens	Seuil de r	Seuil de t	20chiens	Seuil de r	Seuil de t	3 chiens	Seuil de r	Seuil de t	6 chiens	Seuil de r	Seuil de t
IC_0	2,39	< 0,01	0,08	3,20	< 0,01	≠ 0,10	3,05		0,45	2,99	≠ 0,10	0,15
IC_{NA}	2,67			3,50			3,36			3,72		
PA_0	128	< 0,01	< 0,01	126	< 0,01	≠ 0,001	116	> 0,95	0,03	120	≠ 0,10	< 0,01
PA_{NA}	141			149			157			160		
$(VO)_{20}$	126	< 0,01	< 0,01	146	< 0,001	≠ 0,001	142	< 0,001	0,05	134	< 0,01	< 0,01
$(VO)_{NA}$	143			174			182			197		
$(A-\bar{V})^*_0$	5,28	≠ 0,01	0,25	4,79	< 0,01	≠ 0,01	4,71	0,50	0,25	4,58	> 0,95	0,10
$(A-\bar{V})_{NA}$	5,54			5,32			5,41			5,68		

Tableau 7 - Seuil de signification des différences observées entre valeurs moyennes de départ $IC_0 - PA_0 - (\dot{V}_{O2})_0 - (A-\bar{V})_0$

Après nor Adrénaline (NA) : $IC_{NA} - PA_{NA} - (\dot{V}_{O2})_{NA} - (A-\bar{V})_{NA}$

* $A-\bar{V} = (Ca_{O2} - C\bar{v}_{O2})$

1 - Le mode d'administration du médicament a été unique : la voie veineuse a été utilisée et la drogue injectée de manière continue. Nous avons renoncé à étudier les effets des injections uniques car : d'une part les problèmes thérapeutiques ne demandent à être résolus qu'en réalisant une perfusion veineuse du médicament, d'autre part l'injection unique d'un sympathomimétique est suivie de rapides variations qui ne permettent pas d'obtenir un état d'équilibre stable.

2 - Les doses de médicament utilisées dans ce travail doivent être confrontées avec celles utilisées en thérapeutique. Si on se rappelle que nous avons utilisé une préparation de Nor-Adrénaline telle qu'une ampoule de produit contenant 4 mg de la drogue est diluée dans 500 cm^3 de sérum glucosé, on constate qu'1 cm^3 de cette solution contient 8 γ. Autrement dit lorsqu'on utilise chez un homme de 70 kgs une perfusion s'écoulant à 0,5 cm^3/mn soit 10 gouttes/mn la dose injectée est de 0,057 γ/kg par mn ; pour une vitesse de perfusion de 4 cm^3/mn soit 80 gouttes/mn, la dose utilisée est de 0,46 γ/kg/mn.

On s'aperçoit donc que les doses utilisées dans ce travail représentent des quantités de médicament importantes. La plus faible dose de 0,40 γ/kg/mn est donc une dose forte mais néanmoins souvent utilisée chez l'homme. La dose de 0,80 γ/kg/mn est d'utilisation beaucoup plus exceptionnelle, tandis que les chiffres supérieurs (1,6 et 2,4 γ/kg/mn) ne représentent nullement des doses thérapeutiques. Les résultats obtenus pour ces deux doses ne correspondent qu'à de seuls effets pharmacodynamiques dont l'intérêt est uniquement théorique.

3 - Nous avons vu que la perfusion de nor-adrénaline entraine des modifications vasomotrices qui évoluent en plusieurs temps de telle

sorte qu'il est important de connaitre cette évolution lorsqu'on pratique la mesure du débit cardiaque. On sait en effet que la valeur de la détermination du débit cardiaque par la méthode de Fick est tributaire d'un "steady state" où l'individu se trouve dans un état d'équilibre circulatoire et ventilatoire. Les variations de pression artérielle que l'on peut enregistrer au début de la perfusion de nor-adrénaline, ou celles obtenues avec les fortes doses de médicament sont autant de conditions où il est difficile d'obtenir des chiffres incontestables d'index cardiaque, car il est alors mal aisé d'obtenir une bonne stabilisation de la pression artérielle et de la perfusion pulmonaire. Nous nous sommes néanmoins efforcés de ne pratiquer la détermination du débit cardiaque que lorsqu'il nous a semblé que la pression artérielle de l'animal était constante ; de ce fait la mesure du débit n'a pas toujours été pratiquée au terme d'un temps constant de perfusion. La difficulté d'obtention d'un "steady state" et l'inégalité des temps de perfusion sont évidemment deux éléments importants qui peuvent expliquer certains désaccords expérimentaux.

4 - Nous devons aussi justifier l'utilisation de la respiration artificielle dans toutes nos expériences. Nous avons eu recours à ce procédé pour au moins deux raisons : la première est d'éviter une insuffisance d'oxygénation du sang artériel consécutive à une anesthésie trop profonde nécessairement réalisée lorsqu'on est amené à prolonger pendant plusieurs heures la narcose ; la seconde est d'ordre technique, le respirateur artificiel utilisé facilitant la collection des gaz expirés.

Les inconvénients de la respiration artificielle qui peuvent être invoqués sont aussi de deux ordres : le premier réside dans l'influence de la respiration par pression positive intermittente sur la circulation de re-

tour, le débit de remplissage du coeur droit pouvant être diminué par la respiration artificielle. Cet inconvénient est plus théorique que pratique, car nous avons utilisé un type de respirateur artificiel sur lequel il est possible de régler le rapport temps inspiratoire/temps expiratoire, de telle sorte que dans ces conditions on a obtenu chez les animaux étudiés une intégrité du débit cardiaque malgré la respiration artificielle sous pression positive (79).

Le deuxième inconvénient pourrait être d'inhiber une compensation ventilatoire lors de la perfusion de Nor-adrénaline et d'entrainer ainsi une mauvaise oxygénation du sang artériel. En fait il n'en est rien car nous avons eu soin d'augmenter la ventilation globale chaque fois que l'on a perfusé de la nor-adrénaline, ainsi malgré l'augmentation de la consommation d'oxygène nous n'avons pas constaté de désaturation du sang artériel, qui aurait pu avoir de propres effets hémodynamiques.

5 - Si l'on considère les différents paramètres hémodynamiques dans les conditions de départ on est frappé par l'hétérogéinité certaine des chiffres de départ et en particulier de l'index cardiaque. Ce fait peut être important dans l'interprétation des résultats obtenus avec la Nor-Adrénaline.

Il est incontestable que le lot d'animaux utilisé dans ce travail présente un caractère inhomogène : la diversité de leur origine, de la race, de l'âge et de l'état général a un rôle certainement important. Mais les deux facteurs essentiels à notre sens, sont d'une part le sexe de l'animal, d'autre part la susceptibilité individuelle à un même mode d'anesthésie. Le premier de ces facteurs n'aurait qu'une importance relative puisque dans l'ensemble, toutes autres conditions maintenues identiques, on peut affirmer que les chiennes ont un index cardia-

que inférieur à celui des chiens. Le second facteur est beaucoup plus imprévisible et il n'est malheureusement pas possible de déceler exactement ce rôle des anesthésiques au cours de toutes nos expériences.

B - Confrontation des divers résultats de la littérature

Nous envisagerons dans cette deuxième partie de la discussion, les résultats obtenus par les différents auteurs en envisageant plus particulièrement certains points précis :

- action sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque
- action sur le débit cardiaque
- action sur la consommation d'oxygène

A propos de ces différents points nous verrons les différences constatées entre les effets de l'Adrénaline et de la Nor-Adrénaline, ce que nous n'avons pas envisagé dans notre propre travail.

1 - Pression artérielle et pouls

L'action de la Nor-Adrénaline sur la pression artérielle systémique et le pouls, n'offre pas de grandes divergences lorsque l'on considère les différents auteurs (Heymans, Barcrot et Konzett, Burgh Daly et Luck, Page, Schmidt).

Tous ces derniers insistent sur le ralentissement cardiaque entrainé par une injection de Nor-Adrénaline, qu'il s'agisse d'injection intraveineuse unique ou de perfusion intraveineuse continue. A cette bradycardie s'associe une hypertension artérielle dont l'importance est fonction de la dose injectée (20 - 40) ; l'augmentation des pressions systoliques et diastoliques est parallèle ainsi que l'ont confirmé Barcroft et Kouzett (1949), Swan (1952), Barnett, Blackett, Deporter, Sanderson et Wilson (1950).

Les effets tensionnels d'une perfusion de Nor-Adrénaline administrée à vitesse constante, ont fait l'objet de rares études. Goldenberg, puis Barcroft et Stair signalent l'habituelle hypertension-bradycardie sans tenir compte d'aucune modification évolutive au cours de la perfusion.

Burgh-Daly et Luck insistent sur le rôle des anesthésiques sur la bradycardie noradrénalinique. Les expériences faites avec du Nembutal ne font plus apparaitre cette bradycardie à la différence des expériences faites avec morphine-chloralose.

La comparaison des effets tensionnels entre Adrénaline et Nor-Adrénaline semble exprimer quelques divergences. C'est ainsi que pour des doses identiques l'adrénaline est tachycardisante, et augmente plus la pression systolique que la pression diastolique chez l'homme (Barcroft et Stair).

Une différence fondamentale est retrouvée chez le chat anesthésié : la Noradrénaline entraine une hausse de la pression artérielle tandis que l'Adrénaline entraine une chute tensionnelle (Konzett et Rothlin). A la différence de l'homme et du chat, le chien manifeste les mêmes réactions cardiovasculaires à l'injection d'adrénaline et de noradrénaline. C'est ainsi que Essex puis Imig et Raudall, Hines, Zanetti et Opdyke ont montré qu'il n'y avait pas de différences significatives entre adrénaline et noradrénaline sur la longueur du cycle cardiaque, sur les pressions diastoliques et systoliques.

Les expériences de M. de Burgh-Daly et Luck ne font également pas apparaitre de différences entre adrénaline et noradrénaline administrées à des doses de 0,07 à 2 γ/kg/mn : les réponses vasculaires systémiques et pulmonaires sont absolument identiques, bradycardie et hypertension sont caractéristiques avec les deux amines sympathomimétiques.

2 - Index cardiaque

Les travaux sur les effets hémodynamiques de la Nor-Adrénaline et plus particulièrement sur le débit cardiaque, sont aussi nombreux que contradictoires. Nous avons réuni sur le Tableau n° 8, l'ensemble des différents résultats obtenus par les divers auteurs, concernant ce sujet, en essayant de mettre en parallèle certains facteurs permettant d'expliquer quelques divergences entre les conclusions adoptées. On constate les faits suivants :

a - Les résultats obtenus diffèrent avec l'espèce animale. On peut schématiquement dire, à partir de ces résultats, que la noradrénaline abaisse ou ne modifie pas le débit cardiaque chez l'homme alors qu'elle l'augmente chez le chien

b - La profondeur de l'anesthésie pratiquée semble jouer un certain rôle puisque l'ensemble des expériences chez l'homme est fait en dehors de toute anesthésie générale, tout au plus les malades sont-ils prémédiqués. Pour les expériences réalisées chez le chien, l'utilisation des différents anesthésiques : chloralose, pentothal, barbital sodique, ne semble pas avoir d'influence particulière puisque les différents résultats obtenus sont relativement identiques.

c - Le mode d'administration de la Nor-Adrénaline a été toujours la voie veineuse, mais l'injection est pratiquée soit en une fois, soit en perfusion continue mais à des débits variables. Il n'est pas possible d'extraire du tableau n° 8, de conclusion concernant cette seule différence de protocole. Mais il faut sans doute insister sur l'importance de la durée de perfusion après laquelle est déterminée l'index cardiaque.

AUTEURS	SUJET ETUDIE	MODE D'ANESTHESIE	nor - adrenaline mode d'administrat.	doses	METHODE de détermination du D.C	RESULTATS
MEIER & coll.	Lapin	Uréthane	intra-veineux	a) 5à100 γ/kg b) 100 γ/kg	Fick	a) DC ↘ puis ↗ b) DC ↗
ZANETTI & OPDYKE	Chien	Barbital sodique	intra-veineux	0,57 & 2,4 γ/kg	Flow mètre	D C ↗
DELAUNOIS & VANDENBERGHEN	Chien	Morphine chloralose	intra-veineux + perfusion	1 à 30 γ/kg	Fick	D C ↗ (proportionnel à la dose injectée).
AHLQUIST & coll.	Chien	Pentothal	intra-veineux	2 γ/kg	Flowmètre	D C ↗
LEVY & BRIND	Chien	morphine barbital sodique	perfusion veineuse	2 à 3 γ/kg	Fick	D C ↗
DUASNE & coll.	Chien	Pentothal	perfusion veineuse	9 γ/kg	méthode de dilution	D C =
SCHROEDER & coll.	Chien	Pentothal	perfusion veineuse			D C ↘
BAYER & coll.	Homme	non anesthésié	intra-veineux			D C ↘
FOWLER & coll.	Homme	non anesthésié	intra-veineux	0,2-0,4 γ/kg	Fick	D C =
BARCROFT & STAIR	Homme	non anesthésié	perfusion (5min)	10 γ/min	Ballistocardiographe	D C ↘
GOLDENBERG & coll.	Homme	non anesthésié	perfusion (10 à 35 min)	0,4 γ/kg/min	Fick	D C = ou faiblement ↘

TABLEAU 8 : REVUE DES RESULTATS DE LA LITTERATURE CONCERNANT LES MODIFICATIONS DU DEBIT CARDIAQUE SOUS L'INFLUENCE DE LA NOR-ADRENALINE.-

Les doses de médicament utilisées dans les différents travaux sont extrêmement variables ; la diversité des doses est vraisemblablement capable d'expliquer certaines contradictions et certains résultats préférentiels. C'est ainsi que les doses extraordinairement élevées, utilisées par Meier, Tripod et Wirz chez le lapin sont particulièrement instructives dans ce domaine : on constate qu'une dose de noradrénaline de 50 à 100 γ par kg doit avoir des effets tout à fait particulier alors que les doses usuelles sont de l'ordre de 1 γ/kg.

d - Les méthodes de détermination du débit cardiaque sont également différentes. Si l'on considère les résultats obtenus chez l'homme, on s'aperçoit que les conclusions adoptées par Barcroft et Stair doivent être admises avec beaucoup de réserves étant donné la technique de détermination du débit cardiaque, à savoir la ballistocardiographie.

Chez le chien, les résultats obtenus par "flowmètre" ou par la méthode de Fick ne sont pas très différents. Les résultats obtenus par Duasne, Collier, Meyers, Schmitt, avec une méthode de dilution sont sans doute différents mais il faut remarquer que les doses employées sont très élevées (9 γ/kg/mn).

Au travers de ces différents résultats, on peut adopter les conclusions suivantes :

1 - Le débit cardiaque, chez l'homme normal, est peu influencé par la Noradrénaline, à la condition d'utiliser de faibles doses de 0,2 à 0,4 γ/kg (Goldenberg et coll. - Fowler et coll.).

2 - Chez le chien anesthésié la Noradrénaline donne des résultats s'écartant de ceux obtenus chez l'homme puisque le débit s'élève en général et que l'augmentation croit avec la dose. Il faut faire exception pour les résultats de Schroeder et collaborateurs, qui constatent dans les mêmes conditions, une diminution de débit ; mais les conclusions des autres auteurs : Zanetti et Opdyke, Delaunois et Vandenberghen, Alquist et coll., Levy et Brind s'opposent à ce dernier résultat.

COMPARAISON ENTRE ADRENALINE ET NOR-ADRENALINE

La plupart des travaux sur les effets hémodynamiques de la Noradrénaline n'ont été entrepris que dans le but de comparer ses effets à ceux de son homologue méthylé.

Là encore s'affrontent deux types de résultats à savoir ceux obtenus chez l'homme et ceux obtenus chez le chien.

- Chez l'homme normal, Goldenberg et coll. trouvent que la Noradrénaline n'agit que très peu sur l'index cardiaque à la différence de l'adrénaline. L'injection simultanée d'adrénaline et de noradrénaline provoquent une augmentation du débit cardiaque comme si l'adrénaline supplantait l'action de la noradrénaline. Barcroft et Stair confirment l'augmentation de débit obtenu avec l'adrénaline et trouvent une franche diminution après injection de Noradrénaline. L'élévation moyenne de débit, obtenue avec l'adrénaline est de 40 p. 100 tandis que la baisse de débit est de 32 p. 100 pour la Noradrénaline. Les différences observées entre les deux auteurs sont dues aux conditions expérimentales. Dans les expériences de Goldenberg les sujets sont prémédiqués par le phénobarbital, les doses plus fortes (10 à 25 γ au lieu de 10 γ) et la détermination du débit est faite après une

durée de perfusion de 10 à 35 minutes au lieu de 5 minutes dans le travail de Barcroft et Stair.

- Chez le chien les résultats sont différents et les avis divergents. Duasne et col. trouvent des résultats se rapprochant de ceux de Goldenberg puisque l'adrénaline augmente le débit cardiaque alors que la noradrénaline le fait baisser ou le laisse inchangé ; suggèrant ainsi qu'il n'y a pas de différence d'espèce entre l'homme et le chien.

Pour Zanetti et Opdyke, puis Alquist, Taylor, Rawson et Sydow, les différences d'action des drogues sur le système cardiovasculaire sont plus apparentes que réelles.

De telles contradictions rendent difficiles des conclusions formelles sur la différence d'action entre les deux amines sympathomimétiques, mais il nous semble personnellement abusif de vouloir apposer les deux drogues en présentant l'adrénaline comme un vasodilatateur général augmentant le débit cardiaque tandis que la noradrénaline ne serait qu'un puissant vasoconstricteur entrainant une baisse de l'hémodynamique.

Les divergences obtenues dans ce domaine rejoignent celles constatées dans le chapitre précédent sur les modalités d'action de la nor-adrénaline sur l'hémodynamique systémique et pulmonaire. La plus ou moins grande influence des réflexes cardiomodérateurs sollicités par l'hypertension artérielle sur laquelle nous allons avoir l'occasion d'insister dans le chapitre suivant, est certainement à l'origine de ces différences.

3 - Consommation d'oxygène

Parmi les actions métaboliques de la Noradrénaline, celle sur la consommation d'oxygène est particulièrement importante. Dans ce domaine, comme dans les précédents, les avis diffèrent ; la raison en est double : les résultats ne sont pas tous homogènes, mais surtout ne sont pas toujours correctement interprétés. C'est ainsi que Von Euler affirme dans sa monographie (31) que la $\dot{V}O_2$ est très peu influencée par la Noradré-

naline, en donnant en référence un certain nombre de travaux qui ne répondent pas à cette conclusion. Il est particulièrement remarquable que les travaux de Goldenberg cités par Von Euler, montrent des chiffres de $\dot{V}O_2$ qui s'élèvent constamment sous l'effet de la noradrénaline !

Nous avons figuré sur le tableau n° 9, l'ensemble des résultats obtenus par les différents auteurs. Il est hors de doute que la noradrénaline entraine une augmentation de $\dot{V}O_2$, que l'on s'adresse à l'homme, au chien, au cobaye ou au rat. Cet effet se retrouve que l'on administre ce produit par voie veineuse ou par voie sous-cutanée. Le mode d'anesthésie enfin n'a que très peu d'influence sur cette augmentation de consommation d'oxygène.

On constate donc que les résultats relevés dans la littérature sur la consommation d'oxygène, sont plus homogènes que ceux concernant le débit cardiaque.

Y-a-t-il une différence entre les résultats obtenus avec adrénaline et noradrénaline ? Malgré certaines divergences relevées dans la littérature, il ne semble pas qu'il y ait de différences fondamentales entre les deux amines. Pour les deux drogues, l'augmentation de $\dot{V}O_2$ est importante, n'est pas influencée par les sympatholytiques, mais est réduite par thyroïdectomie préalable.

°

° °

AUTEURS	SUJET ETUDIE	MODE D'ANESTHESIE	VOIE D'INTRODUCTION DU MEDICAMENT	Doses	TECHNIQUE UTILISEE	RESULTATS
GOLDENBERG & coll.	Homme	non anesthésié	perfusion	0,4 γ/kg/min	Haldane	$\dot{V}O_2$ ↗
KAPPERT	Homme	non anesthésié	intra-veineuse	0,2 γ/kg	Haldane	$\dot{V}O_2$ =
LUNDHOLM	Cobaye	non anesthésié	sous-cutanée	1000 γ/kg	Métabographe	$\dot{V}O_2$ ↗
VLEESCHOUWER & coll.	Chien	morphine + chloralose	intra-veineuse	20 γ/kg	Haldane	$\dot{V}O_2$ ↗
ISSEKUTZ & coll.	Rat	uréthane	sous cutanée	2000 γ/kg	Métabographe	$\dot{V}O_2$ (+ 40 à + 140 %)
THIBAULT	Cobaye	non anesthésié	sous cutanée	750 à 2000 γ/kg	Métabographe	$\dot{V}O_2$ (+ 65 à + 86 %)
DELAUNOIS & VANDENBERGHEN	Chien	morphine + chloralose	Intra-veineuse et perfusion	1 à 30 γ/kg	Diaferomètre de Noyons	$\dot{V}O_2$ (+ 5 à + 14 %)

TABLEAU 9 : REVUE DES RESULTATS DE LA LITTERATURE CONCERNANT LES MODIFICATIONS DE LA CONSOMMATION D'OXYGENE SOUS L'INFLUENCE DE LA NOR-ADRENALINE.-

Que peut-on conclure des résultats enregistrés dans la littérature ? Ces résultats sont extrêmement divergents en ce qui concerne l'index cardiaque. Ces divergences trouvent leur origine dans des techniques différentes et surtout des protocoles expérimentaux dissemblables. Enfin, l'interprétation des résultats n'a pas toujours toute la rigueur voulue en particulier sous l'angle de l'interprétation statistique. Les résultats sur les effets métaboliques de la Noradrénaline sont par contre plus homogènes et l'augmentation de la consommation d'oxygène est généralement admise.

Nos propres résultats montrent également une opposition entre les effets de la Noradrénaline sur l'index cardiaque et sur la $\dot{V}O_2$; alors que la consommation d'oxygène augmente quelle que soit la dose utilisée, l'index cardiaque ne s'élève pas parallèlement. Nous allons préciser statistiquement les différentes corrélations pouvant exister entre les divers paramètres hémodynamiques afin d'essayer d'interpréter les effets hémodynamiques de la Nor-Adrénaline chez l'animal témoin anesthésié.

C - Essai d'Interprétation

Nous envisageons cet essai d'interprétation en établissant les corrélations qui existent entre l'index cardiaque et les divers paramètres : pression artérielle, consommation d'oxygène et différence artérioveineuse en oxygène.

1 - Corrélations entre index cardiaque et ses composantes : ($\dot{V}O_2$ et $CaO_2 - C\bar{v}O_2$)

Il faut noter d'abord que dans les conditions de départ, la corrélation entre index cardiaque et consommation d'oxygène est toujours significative ; celle existant entre index et différence artério-veineuse en oxygène est significative dans un échantillon de 20 chiens, mais ne l'est plus dans un autre échantillon qui ne comporte que 9 chiens

a - Résultats exprimés en valeur absolue :

- corrélation $\dot{V}O_2$ - I C

La corrélation est significative pour les doses 0,4 et 0,8 γ/kg/mn (tableau 10 A et B) et s'améliore même pour la dose 2,4 (tableau 10 D).

- corrélation (CaO_2 - $C\bar{v}O_2$) - I C :

Elle est significative pour la dose 0,4 ($P = 0,02$) s'améliore pour la dose 0,8 ($P < 0,01$) et pour la dose 2,4 ($P < 0,01$), phénomène identique à celui observé pour la $\dot{V}O_2$ - (tableau 10 A, B, D).

Ces deux corrélations entre $\dot{V}O_2$ et IC d'une part, CaO_2 - $C\bar{v}O_2$ et IC d'autre part, prouvent les seuls faits suivants: les valeurs de départ et les valeurs obtenues après perfusion de Noradrénaline ont varié en respectant une distribution homogène, sans préjuger des pourcentages de variation.

b - Résultats exprimés en pourcentage de variation

Nous comparons les variations exprimées en pourcentage pour chaque dose de Noradrénaline.

- Effet de 0,4 γ/kg/mn (tabl. 10 A)

La variation d'index cardiaque est indépendante de la variation de $\dot{V}O_2$ au seuil $P = 0,98$, tandis qu'elle est en corrélation inverse avec les variations de différence artério-veineuse en oxygène à un seuil complémentaire $P = 0,02$

- Effet de 0,8 γ/kg/mn (tabl. 10 B)

La corrélation des variations de l'index cardiaque et de la $\dot{V}O_2$ est satisfaisante ($P = 0,01$) mais la corrélation inverse entre différence artérioveineuse en oxygène et index cardiaque est encore plus significative ($P = 0,001$).

	0	r	NA%	r	0,4 γ	r
I.C.	2,39±0,54	9 * chiens	+10%±13	9 chiens	2,67±0,79	9 chiens
P.A.	128±21	P > 0,99 0,2094	+11%±9	P > 0,95 0,3200	141±20	P ≠ 0,99 0,2157
$\dot{V}O_2$	126±31	P < 0,01 0,7875	+15%±10	P > 0,98 0,2633	143±29	P < 0,01 0,7676
$Ca_{02}-C\bar{v}_{02}$	5,28±0,80	P > 0,99 -0,0745	+5%±12	P < 0,02 -0,6889	5,54±0,94	P < 0,02 -0,6976

TABLEAU IO A * *

	0	r	NA%	r	0,8 γ	r
I.C.	3,20±0,83	20 * chiens	+10%±25	20 chiens	3,50±1,32	20 chiens
P.A.	126±20	P > 0,99 0,0963	+19%±11	P > 0,99 0,0900	149±20	P > 0,99 0,2368
$\dot{V}O_2$	146±23	P ≠ 0,01 0,5308	+19%±8	P < 0,01 0,6674	174±27	P < 0,02 0,5138
$Ca_{02}-C\bar{v}_{02}$	4,79±0,94	P < 0,01 -0,8440	+12%±21	P < 0,001 0,9199	5,32±1,18	P < 0,01 -0,7691

TABLEAU IO B * *

	0	r	NA%	r	1,6 γ	r
I.C.	3,05±0,19	3 * chiens	+11%±20	3 chiens	3,36±0,37	3 Chiens
P.A.	116±4	P < 0,01 +0,9831	+36%±11	P ≠ 0,10 0,7920	157±10	0,5632
$\dot{V}O_2$	142±18	P < 0,10 -0,8606	+24%±9	0,4052	182±30	0,6393
$CaO_2-C\bar{v}_{02}$	4,71±0,89	P ≠ 0,02 -0,9289	+18%±19	P < 0,01 -0,9762	5,41±0,71	P > 0,90 -0,1890

TABLEAU IO C * *

	0	r	NA%	r	2,4 γ	r
I.C.	2,99±0,71	6 * chiens	+23%±34	6 chiens	3,72±1,34	6 Chiens
P.A.	120±19	P ≠ 0,10 0,6122	+36%±16	P > 0,95 -0,2600	160±19	P > 0,98 0,2102
$\dot{V}O_2$	134±26	P < 0,10 0,6769	+47%±10	P ≠ 0,10 0,7056	197±44	P < 0,01 0,9470
$CaO_2-C\bar{v}_{02}$	4,58±0,79	P < 0,10 -0,6474	+26%±28	P < 0,01 -0,9313	5,68±1,28	P < 0,01 -0,9064

TABLEAU IO D * *

TABLEAUX IO A.B.C.D. * * : Seuil de signification des coefficients de corrélation "r" entre l'Index Cardiaque et les autres variables.

- dans la colonne 0 : Moyenne de départ ± écart-type (Erreur Standard)
- " " " NA% : Moyenne de variation en % du chiffre de départ ± écart type
- " " " NA : Moyenne après Nor Adrénaline ± écart type

Apposé à chaque valeur de PA - $\dot{V}_{02}$ - Ca_{02} - $C\bar{v}_{02}$, le coefficient r correspondant avec la probabilité P qui en résulte.

* Si N est le nombre de cas, l'évaluation de P se fait :
pour la PA avec (N-1) degrés de liberté,
pour $\dot{V}O_2$ et $Ca_{02} - C\bar{v}_{02}$ avec (N-2) degrés de liberté.

* * A = 0,4 γ/Kg/mm - B = 0,8 γ/Kg/mm - C = 1,6 γ/Kg/mm - D = 2,4 γ/Kg/mm de NA

- Effet de 2,4 γ/kg/mn (tabl. 10 b)

L'augmentation de $\dot{V}O_2$ est très importante et très significative, mais la corrélation des variations de l'index et de la $\dot{V}O_2$ est médiocre ($P \neq 0,10$)

Les variations de la différence artério-veineuse sont dispersées, mais elles ont néanmoins un rôle prédominant, la corrélation avec les variations de l'index cardiaque étant toujours significative à un seuil $P < 0,01$.

En résumé, il faut insister sur les points suivants :

- A toutes les doses utilisées, les corrélations entre les variations de l'index cardiaque et de la différence artérioveineuse en oxygène sont nettement plus significatives que celles reliant les variations de l'index et de la consommation d'oxygène.

- Il existe donc une corrélation inverse entre variations de l'index cardiaque et différence artérioveineuse en oxygène, mais par ailleurs la consommation d'oxygène augmente de manière très significative avec la dose de Nor-Adrénaline injectée. Il se juxtapose donc deux éléments qui vont s'opposer dans l'évolution de l'index cardiaque : la Noradrénaline en augmentant la différence artérioveineuse en oxygène entraine une diminution de cet index, tandis qu'en accroissant la consommation d'oxygène elle a tendance à maintenir l'index cardiaque à un niveau plus élevé. La résultante de ces deux phénomènes se traduit par une augmentation de la dispersion des chiffres d'index, surtout lorsqu'on augmente la dose de Nor-Adrénaline injectée (cf. figure 7).

On s'aperçoit que l'action de la Noradrénaline chez l'animal anesthésié a au moins deux aspects importants : l'un métabolique, incontestable, favorisant l'accroissement de consommation d'oxygène, l'autre hémodynamique plus variable selon la dose utilisée, mais qui avec l'augmentation de cette dernière montre une tendance incontestable à la diminution du débit, avec comme corollaire une diminution appréciable de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé.

2 - Corrélation pression artérielle - index cardiaque

La corrélation entre pression artérielle et index cardiaque a été calculée et figure sur les tableaux pour les différentes doses de Noradrénaline.

Il est permis d'affirmer la complète indépendance de ces deux facteurs tant dans les conditions de départ que sous l'effet des différentes doses de l-Noradrénaline. Il faut d'autant plus insister sur ce résultat des calculs, que la pression artérielle s'élève toujours lorsqu'on injecte de la noradrénaline et que cette élévation croit lorsque la dose augmente.

Au total donc, chez les chiens anesthésiés le degré d'élévation de pression artérielle consécutive à une perfusion de Nor-Adrénaline ne permet pas de préjuger de la variation de l'index cardiaque.

IV - CONCLUSIONS

L'étude des effets hémodynamiques d'une perfusion veineuse de l-nor-adrénaline a été effectuée chez le

chien anesthésié au cours de 38 expériences. Nous avons retenu les conclusions suivantes :

1 - La perfusion de nor-adrénaline est suivie immédiatement d'une hypertension artérielle et d'une bradycardie, qui s'atténuent lorsque se poursuit la perfusion de la même dose, mais qui réapparaissent lorsqu'on augmente la vitesse de perfusion.

2 - La consommation d'oxygène est constamment augmentée quelque soit la dose et croit avec la dose, le seuil de signification étant $\leqslant 0,01$.

3 - Le quotient respiratoire diminue sous l'effet de la perfusion de la nor-adrénaline, les variations de la ventilation dans les cas étudiés étant totalement indépendantes des variations de R.

4 - La différence artério veineuse en oxygène s'accroit sous l'influence de la nor-adrénaline, mais cette augmentation ne devient significative à un seuil satisfaisant que pour les doses 0,8 et 2,4 γ/kg par mn ; à cette dernière dose l'augmentation bien que significative est très dispersée.

5 - L'index cardiaque voit sa moyenne augmenter pour chaque dose (10 - 10 et 11 p. 100), mais l'écart type croit également. La dispersion des résultats est telle que les chiffres moyens n'augmentent pas lorsque la dose de nor-adrénaline injectée croit. La différence d'augmentation pour chaque dose croissante n'est pas significative.

6 - La corrélation totale entre pression artérielle et Index cardiaque a été recherchée : une complète indépendance de ces deux facteurs a été établie de telle sorte que le degré d'élévation de la pression artérielle ne permet en aucun cas de préjuger de la variation du débit cardiaque.

7 - Les corrélations liées qui unissent l'index cardiaque à ses deux composantes $\dot{V}O_2$ et $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ ont montré qu'à toutes les doses utilisées les corrélations entre les variations d'index et de différence artério-veineuse en oxygène soit nettement plus significatives que celles reliant les variations d'Index et de consommation d'oxygène.

8 - Ces dernières corrélations sont capables d'expliquer la dualité des effets de la nor-adrénaline chez l'animal anesthésié : les effets métaboliques traduits par l'augmentation régulière de $\dot{V}O_2$ se juxtaposant aux effets plus purement hémodynamiques dont la résultante la plus constante est la corrélation inverse unissant différence artério-veineuse en oxygène et index cardiaque.

C'est cette dernière corrélation qui permet d'expliquer l'hétérogénéité extrême des résultats obtenus concernant les effets de la nor-adrénaline sur l'index cardiaque chez le chien témoin anesthésié.

C H A P I T R E II

MODIFICATIONS HEMODYNAMIQUES DE LA NORADRENALINE CHEZ LE CHIEN BIVAGOTOMISE

I - MATERIEL ET TECHNIQUE

Cette étude a été effectuée chez 13 chiens des deux sexes, de races et de poids variables (de 13 à 25 kgs)

Nous avons suivi la technique générale déjà exposée, pour l'anesthésie, la mise en place des cathèters et de la sonde cardiaque.

De plus, lors de la dénudation de la carotide gauche et de la jugulaire externe droite, nous isolons par des fils les deux vagues au cou.

Les animaux sont intubés et mis sous respirateur artificiel d'Aga. Après une première détermination de référence du débit cardiaque, nous sectionnons les deux pneumogastriques.

Une seconde détermination du débit cardiaque est effectuée après la vagotomie ; puis la perfusion de Noradrénaline est mise en route. Comme précédemment le Levophed est administré en perfusion intraveineuse continue à doses croissantes.

II - RESULTATS

Avant d'aborder les résultats concernant les effets hémodynamiques de la Noradrénaline sur les chiens à vagues sectionnés, nous allons rapporter les effets de la bivagotomie sur le débit cardiaque, dans nos conditions d'expérience.

A - Action de la section des X sur le débit cardiaque

Dans les différents tableaux où nous avons rassemblé les résultats de ce chapitre, nous avons indiqué les valeurs obtenues pour les déterminations du débit cardiaque de départ et de celui après bivagotomie dans les 13 expériences. Pour des raisons techniques (fuite probable sur le circuit expiratoire) nous avons éliminé le chien 110 dans les calculs de moyennes.

Nous constatons que la vagotomie double a les effets suivants :

1 - Pression artérielle

Les modifications de pression sont discrètes. Les pressions initiales comprises entre 100 et 165 mmHg soit en moyenne 124 $\pm$ 21 mm Hg, sont situées après section des X entre 90 et 140 mmHg soit en moyenne 114 $\pm$ 17 mmHg. Nous trouvons donc pour les 12 chiens un abaissement modéré de la Pression Artérielle.

2 - Pouls

La bivagotomie a une action accélératrice sur la fréquence cardiaque. Dans 7 expériences nous avons suivi régulièrement le pouls (chiens 106 - 113), 5 fois nous notons une accélération après section des X, les chiens 109 et 111 dont les pouls de départ respectifs sont 150 et 200 font exception.

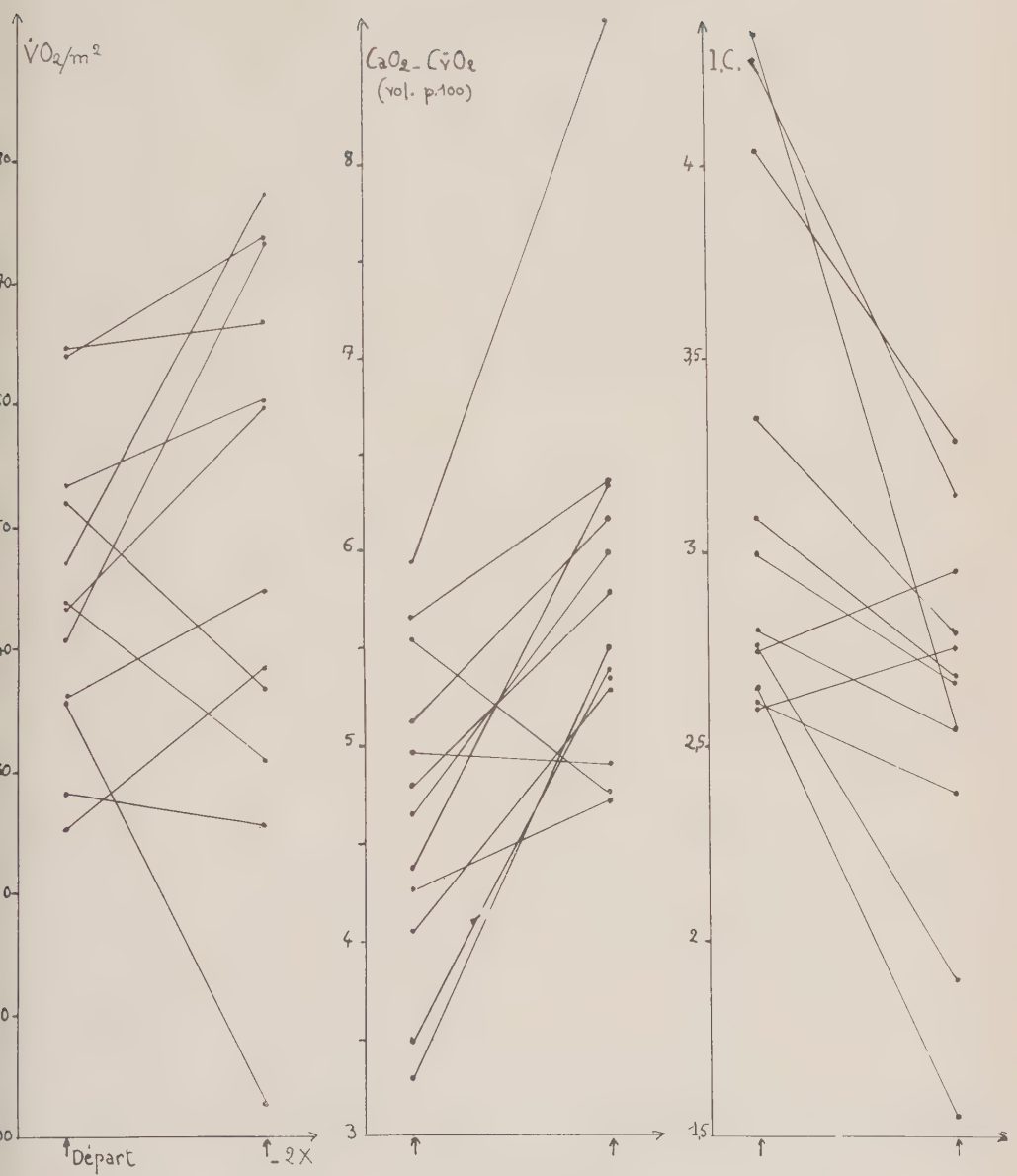
Nous avons représenté sur la figure n° 10 une évolution typique du pouls sous l'influence de la bivagotomie.

3 - Consommation d'oxygène

Sur la figure n° 9 sont représentées les modifications de la $\dot{V}O_2$ sous l'influence de la section des X. Nous constatons que la $\dot{V}O_2$ s'élève 7 fois, ne se modifie pas dans 2 cas,

Temps	P.A.	$\dot{V}$.E.	$\dot{V}$ O_2	$\dot{V}$ CO_2	R.	$Sa O_2$-$S\bar{v}O_2$	Cap.O_2	$Ca O_2$-$C\bar{v}O_2$	Qa	I. C.	N. A.
0	I00	6,I5	II2,4	I29,I5	I,I5	98 -82	2I,78	3,49	3,222	4,35	
I00	90	5,43	I0I,0	83,6	0,83	97,5-73,5	22,48	5,40	I,890	2,55	
I40	I40	5,33	II8	97,5	0,825	98,5-8I	23,46	4,0	2,950	3,99	0,77
I55	I70	6,27	I58,6	I44,8	0,91	98,5-77,5	23,95	5,03	3,I53	4,26	4,7
0	II7,5	5,93	I0I	I33	I,3I6	96,5-78	I7,8	3,29	3,07I	4,27	
30	II7,5	5,20	I25	90	0,72	99 -68,5	I8,04	5,50	2,275	3,I6	
40	I47,5	5,23	I4I,7	I02	0,72	98 -7I	I9,47	5,26	2,696	3,74	0,87
50	I72,5	5,77	I76	I35,3	0,78	96 -74	20,43	4,50	3,9I5	5,44	2,8
0	I00	5,60	95,2	95,2	I,0	99 -75	20,72	4,97	I,9I5	2,74	
60	I00	5,33	I0I,2	82,6I	0,8I5	97,5-73,5	20,45	4,9I	2,063	2,95	
80	I27,5	5,53	I22,7	96,22	0,784	98 -77	22,I3	4,63	2,64I	3,77	0,9
II0	I40	5,60	I42,8	I07,52	0,753	98 -78	23,I0	4,62	3,09I	4,42	3,2
0	I05	8,95	I5I,2	I26,2	0,834	97,5-73,5	24,84	5,96	2,538	2,76	
60	I00	9,25	I53,5	I28,57	0,837	95 -65,5	29,78	8,79	I,748	I,90	
75	I25	I0,90	I6I,3	I58,05	0,979	96 -72	30,02	7,20	2,240	2,44	0,48
0	I52,5	7,96	I32,9	I24,2	0,934	98,5-79,5	2I,37	4,06	3,273	4,04	
40	I40	7,68	I40,5	97,5	0,69	99 -76	22,93	5,27	2,665	3,29	
60	I75	7,52	I5I,9	II6,6	0,77	99 -78	24,27	5,I0	2,980	3,68	0,67
75	230	7,20	200,9	I44,7	0,72	99 -82	23,43	3,98	5,047	6,23	3,66
0	I55	4,30	94,6	II2,2	I,I8	97 -73	I9,35	4,64	2,037	3,09	
70	I40	5,33	I05,5	94,8	0,90	97,5-70	2I,8	6	I,760	2,67	
90	I40	5,20	I09,2	96,2	0,88	98 -70	22,74	6,37	I,7I5	2,60	0,74
I00	I82,5	5,I7	I23,6	I00,8	0,82	97 -69,5	2I,96	6,04	2,046	3,I0	2,22
0	I27,5	4,I7	99,7	87,2	0,87	98 -68	I8,9	5,67	I,758	2,70	
60	I00	5,00	I05,5	88	0,83	98 -65	I9,3	6,37	I,656	2,55	
80	II0	4,73	I06,4	89,4	0,84	98 -62	I9,06	6,86	I,55I	2,39	0,8
I00	I35	4,40	I29,4	93,3	0,72	97,5-64	I9,47	6,52	I,983	3,05	2,38
0	I07,5	4,60	III,8	I03,5	0,93	98 -80	24,32	4,38	2,554	3,36	
60	I07,5	4,03	I35	97,5	0,72	96 -72	26,55	6,37	2,II8	2,78	
75	I20	4,26	I50,4	II8	0,78	96 -77,5	27,7I	5,I3	2,935	3,86	0,82
I05	I27,5	5,66	2I0,5	I63,6	0,77	96 -79,5	26,5I	4,37	4,8I3	6,33	2,36
0	I20	4,50	I22,2	95	0,78	93 -68	22,22	5,55	2,20	2,59	
25	I30	4,70	III,3	87,89	0,79	94 -72,5	22,20	4,77	2,334	2,74	
60	I45	4,96	I33,4	98,2	0,74	9I,5 -73	23,39	4,33	3,083	3,62	0,8
0	II7,5	2,90	53,0	56,26	I,06	97,5 -74	I8,99	4,46	I,I90	I,63	
55	I35	3,50	73,I	63	0,86	97,5 -75,5	20,67	4,55	I,608	2,20	
80	I42,5	4,03	I22,9	I00,35	0,82	97 -70,5	22,57	5,98	2,055	2,82	0,8
II0	I75	5,03	I55,9	I36,3I	0,87	97 -74,5	20,62	4,64	3,360	4,60	2,8
0	I65	4,77	I0I,6	76,80	0,756	92 -68	2I,34	5,I2	I,984	2,65	
90	95	4,70	77,0	65,80	0,854	95 -6I	I9,36	6,58	I,I7I	I,56	
I55	I42,5	4,43	I02,3	80,I8	0,784	9I -65	22,38	5,82	I,758	2,34	0,8
I75	I85	4,33	II9,0	98,72	0,829	85 -66,5	2I,69	4,0I	2,967	3,96	2,8
0	II5	5,37	II6,5	I24,05	I,065	97,5 -77,5	24,0I	4,80	2,427	2,6I	
I05	I35	5,5	I28,7	II8,8	0,923	97 -73,5	24,74	5,8I	2,2I3	2,38	
I50	I60	5,I7	I58,2	I32,9	0,84	94,5 -74	24,50	5,02	3,I50	3,39	0,8
I70	220	5,I	2I8,3	I7I,4	0,785	90,5 -73,5	23,76	4,04	5,404	5,8I	2,8
0	I20	4,23	89,7	75,3	0,84	96,5 -75	I9,92	4,28	2,044	2,99	
90	II5	4,I7	88	69,2	0,79	97 -77	23,55	4,7I	I,868	2,67	
II5	I25	4,23	98,6	78,25	0,87	96,5--79,5	25,43	4,83	2,039	2,9I	0,8
I35	I35	4,73	I4I,4	I04,06	0,73	96 -7I	24,I7	6,04	2,34I	3,34	2,8

Tableau 11 – Ensemble des résultats pour les chiens bivagotomisés. Légende cf. p. 24.



9 Modifications de : la consommation d'oxygène $\dot{V}O_2$
la différence artério-veineuse $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ } en valeurs abs
l'index cardiaque I.C.
après section des 2 vagues

s'abaisse dans 3 expériences. Mais ces variations ne sont pas importantes, en effet pour l'ensemble des 12 chiens la $\dot{V}O_2$ moyenne initiale est de 144 $\pm$ 12 cm^3 et après bivagotomie la $\dot{V}O_2$ moyenne est de 149 $\pm$ 22 cm^3.

4 - Différence artérioveineuse en oxygène

Si l'on se rapporte au tableau général n° 11, nous constatons que la différence entre les saturations oxyhémoglobinées des sangs artériel et veineux mêlé, croit de manière constante sous l'influence de la bivagotomie. La saturation artérielle reste sensiblement la même, par contre le sang veineux se désature davantage.

Le plus souvent nous constatons également dans ces expériences une élévation modérée de la capacité sanguine en oxygène.

Ces deux faits s'ajoutant, la différence artérioveineuse en oxygène augmente notablement. Sur la figure n° 9 nous voyons que cette élévation de la différence artérioveineuse se retrouve dans 10 des 12 expériences, dans 1 seul cas la différence ne change pas, une autre fois elle s'abaisse.

Au total, pour ces 12 chiens la (CaO_2-$C\bar{v}O_2$) moyenne initiale est de 4,68 $\pm$ 0,8 cm^3 p. 100, après bivagotomie la différence artérioveineuse moyenne s'élève à 5,87 $\pm$ 1 cm^3 p. 100.

5 - Index cardiaque

Nous avons également indiqué sur la figure n° 9, les valeurs de l'index cardiaque avant et après bivagotomie. Nous constatons que 10 fois l'index diminue sous l'influence de la section des X, dans deux cas il augmente modérément, mais il faut alors noter que pour ces 2 chiens, les index initiaux étaient bas.

Pour ces 12 expériences, l'index moyen ini-

tial à 3,18 ± 0,65 s'abaisse après bivagotomie à 2,60 ± 0,47, soit une baisse moyenne de -17 ± 15 p. 100.

Au total, parmi les effets hémodynamiques de la bivagotomie, nous retiendrons :

- l'accélération de la fréquence cardiaque
- l'augmentation de la différence artério-veineuse en O_2
- l'abaissement modéré de l'index cardiaque

B - Modifications hémodynamiques de la Noradrénaline chez le chien bivagotomisé

L'ensemble des résultats de ces 12 expériences est rapporté dans le tableau n° 11. Pour des raisons techniques expérimentales nous avons écarté des calculs les chiens 106 et 107.

Nous allons successivement envisager les modifications, sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline à dose croissante, chez les chiens bivagotomisés, de :

- la pression artérielle et du pouls
- la consommation d'oxygène
- la différence artério-veineuse en oxygène
- l'index cardiaque.

1 - Modifications de la pression artérielle

Nous avons représenté sur le tableau 12 les modifications de la pression artérielle provoquées par une perfusion de Noradrénaline chez les animaux à vagues coupés.

a - Modifications de pression par rapport aux doses

- pour une dose moyenne de 0,8 γ/kg/mn,

Chiens	Temps	P.A.	Variations p. 100		N.A.	Durée Perfusion
	0	100				
101	100	90	-10			
	140	140		+55	0,77	125 à 145
	155	170		+88	4,7	145 à 160
	0	118				
102	30	118	0			
	40	145		+23	0,87	35 à 45
	50	173		+46	2,8	45 à 55
	0	100				
103	60	100	0			
	80	128		+28	0,9	65 à 85
	110	140		+40	3,2	85 à 115
	0	105				
104	60	100	- 5			
	75	125		+25	0,25	65 à 80
	0	153				
105	40	140	- 8			
	60	175		+25	0,67	50 à 65
	75	230		+64	3,66	65 à 80
	0	108				
108	60	108	0			
	75	120		+12	0,82	65 à 80
	105	128		+19	2,36	80 à 110
	0	120				
109	25	130	+ 8			
	60	145		+11	0,8	45 à 65
	0	165				
111	90	95	-42			
	155	143		+50	0,8	140 à 160
	175	185		+95	2,8	160 à 180
	0	115				
112	105	135	+17			
	150	160		+19	0,8	135 à 155
	170	220		+63	2,8	155 à 175
	0	120				
113	90	115	- 4			
	115	125		+ 9	0,8	100 à 120
	135	135		+17	2,8	120 à 140

Tableau I2 : Modifications de la pression artérielle, chez les chiens vagotomisés, sous l'effet de la noradrénaline.

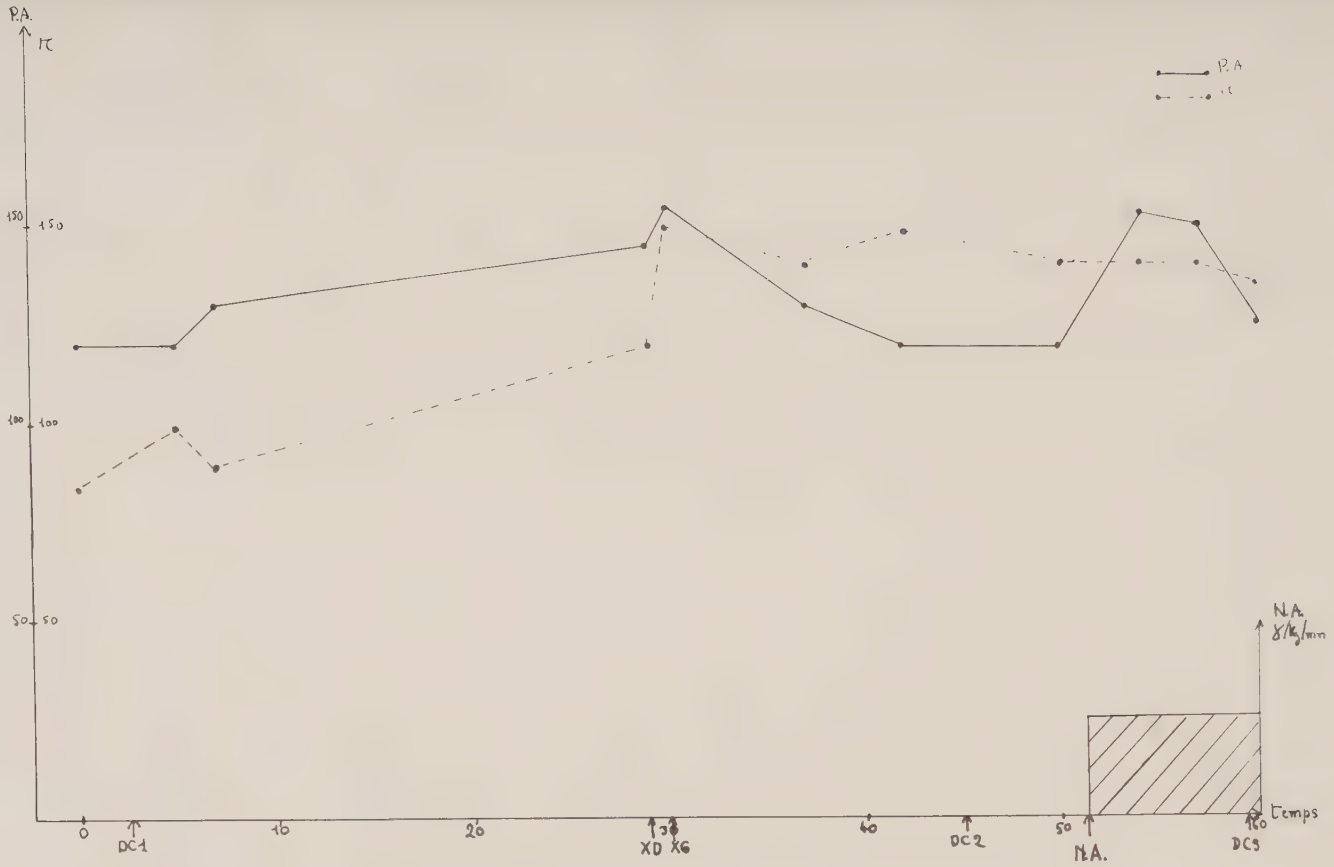


Figure. 10

Evolution du pouls et de la pression artérielle sous l'influence

- de la vagotomie double, et

- d'une perfusion de Noradrénaline

administrée dans 10 expériences, nous constatons dans tous les cas une élévation de la pression artérielle. La P.A. moyenne après vagotomie est de 113 ± 17 mmHg ; sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline à 0,8 γ/kg par mn, la P.A. moyenne s'élève à 141 ± 16 mmHg. Pour l'ensemble de ces 10 chiens l'élévation moyenne de la P.A. est de 26 ± 15 p. 100.

- pour une dose forte de 2,8 γ/kg/mn que nous avons pratiqué dans 8 expériences, nous notons une élévation plus importante de la P.A. Après administration de cette dose de Noradrénaline la moyenne de P.A. est à 173 ± 34 mmHg soit une élévation moyenne de 54 ± 27 p. 100

b - Modifications de la pression artérielle sous l'influence de doses croissantes de Noradrénaline

Dans 8 expériences, les animaux reçoivent des doses croissantes de Noradrénaline. Dans tous les cas nous constatons qu'à l'élévation de la dose correspond une augmentation de la pression artérielle. Par exemple le chien 102 accuse une élévation de P.A. de 23 p. 100 pour 0,87γ par kg par mn et de 46 p. 100 pour 2,8 γ par kg par mn et le chien 105 une élévation de 25 p. 100 pour 0,67 γ/kg/mn et de 64 p. 100 pour 3,66 γ/kg/mn.

Au total, il faut noter que l'élévation de P.A. après bivagotomie est, sous l'influence de la Noradrénaline, plus importante que chez les chiens uniquement anesthésiés

2 - Modifications du pouls

Après section des X, l'administration de Noradrénaline, entraine peu de modifications

de la fréquence cardiaque. En particulier, nous n'avons jamais noté chez les animaux bivagotomisés, de ralentissement du pouls suivant immédiatement le début de la perfusion de Noradrénaline.

Nous avons représenté sur la fig. 10 une évolution typique de la fréquence cardiaque après section de X et sous perfusion de noradrénaline.

3 - Modifications de la consommation d'oxygène

Les variations de la $\dot{V}O_2$, rapportée au mètre carré de surface, sont rassemblées dans le tableau 13, en fonction de la dose de Noradrénaline administrée.

a - Modifications de la $\dot{V}O_2$ par rapport aux doses

- pour une dose moyenne de 0,8 γ/kg/mn, nous constatons chez les 10 chiens une augmentation de la consommation d'oxygène. La $\dot{V}O_2$ moyenne initiale à 147 $\pm$ 23 cm^3 s'élève à 170 $\pm$ 20 soit une augmentation moyenne de 16 $\pm$ 8 p. 100.

- sous l'influence d'une dose forte de Noradrénaline 2,8 γ/kg/mn, nous notons une augmentation importante de la $\dot{V}O_2$ dans les 8 expériences où cette dose a été utilisée. Pour cette dose la $\dot{V}O_2$ moyenne est alors de 223 $\pm$ 34 cm^3

Sur la figure n° 11 nous avons représenté les pourcentages de variation de la $\dot{V}O_2$ sous l'influence des deux doses de Noradrénaline utilisées.

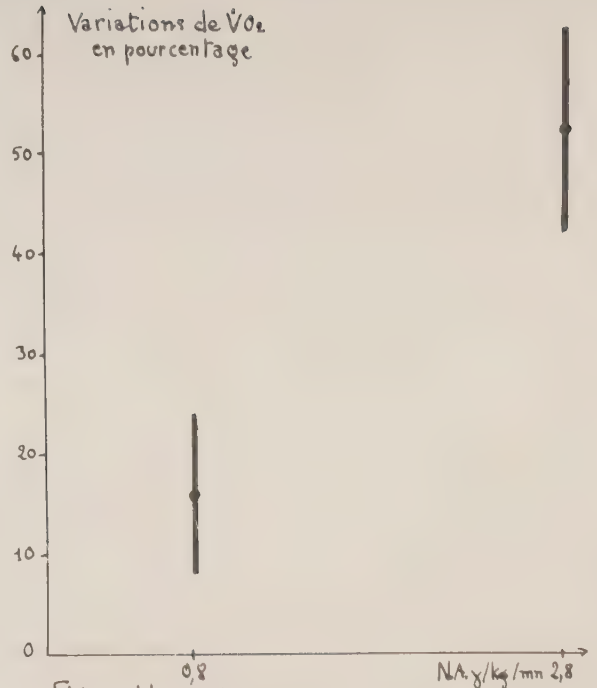
On peut noter que cette élévation de la consommation d'oxygène constatée chez les animaux bivagotomisés pour des doses différentes de Noradrénaline est pratiquement la même que celle constatée chez les ani-

Temps	VO_2/m^2	Variations p. 100		N.A.
0	152			
100	136,4	-10		
140	159,5		+17	0,77
155	214,3		+57	4,7
0	140,3			
30	173,6	+24		
40	196,8		+13	0,87
50	244,4		+41	2,8
0	136			
60	144,7	+ 6		
80	175,4		+21	0,9
110	204		+41	3,2
0	164,4			
60	166,9	+ 1		
75	175,4		+ 5	0,48
0	164			
40	173,5	+ 6		
60	187,5		+ 8	0,67
75	248		+43	3,66
0	147			
60	177,6	+21		
75	197,9		+11	0,82
105	277		+56	2,36
0	143,8			
25	131	- 9		
60	157		+20	0,8
0	135,5			
90	102,8	-24		
155	136,4		+33	0,8
175	158,8		+54	2,8
0	125,3			
105	138,4	+10		
150	170,1		+23	0,8
170	234,9		+70	2,8
0	128,1			
90	125,7	- 2		
115	140,9		+12	0,8
135	202		+61	2,8

u 13 : Modifications de la consommation d'oxygène chez les chiens vagotomisés, sous l'influence de la noradrénaline.

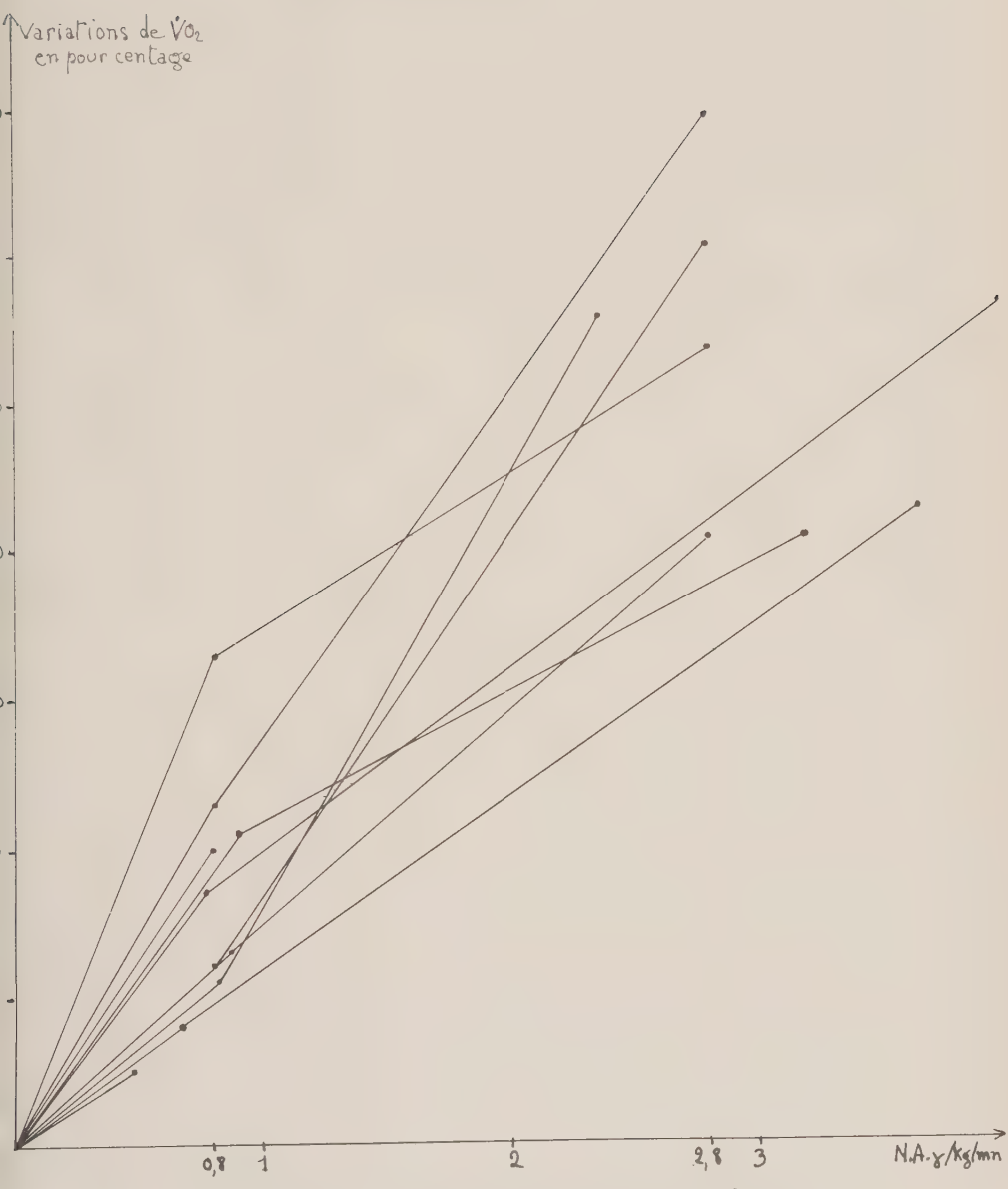
Chiens	Temps	Cap.O_2	Variations p. 100		Ca_{O_2}-$C\bar{v}_{O_2}$	Variations p. 100		N.A.
	0	21,78			3,49			
	100	22,48	+ 6		5,40	+55		
101	140	23,46		+ 4	4,01		-26	0,77
	155	23,95		+ 6,5	5,03		- 7	4,7
	0	17,80			3,29			
	30	18,04	+ 1		5,50	+67		
102	40	19,47		+ 8	5,26		- 4	0,87
	50	20,43		+13	4,50		-18	2,8
	0	20,72			4,97			
	60	20,45	- 1		4,91	- 1		
103	80	22,13		+ 8	4,63		- 6	0,9
	110	23,10		+13	4,62		- 6	3,2
	0	24,84			5,96			
	60	29,78	+20		8,79	+47		
104	75	30,02		+ 1	7,20		-18	0,48
	0	21,37			4,06			
	40	22,93	+ 7		5,27	+30		
105	60	24,27		+ 6	5,10		- 3,5	0,67
	75	23,43		+ 2	3,98		-24	3,66
	0	24,32			4,37			
	60	26,55	+ 9		6,37	+45		
108	75	27,71		+ 4	5,13		-20	0,82
	105	26,51		0	4,37		-31	2,36
	0	22,22			5,55			
	25	22,20	0		4,77	-14		
109	60	23,39		+ 5	4,33		- 9	0,8
	0	21,34			5,12			
	90	19,36	- 9		6,58	+28		
	155	22,38		+16	5,82		-12	0,8
	175	21,69		+12	4,01		-39	2,8
	0	24,01			4,80			
	105	24,74	+ 3		5,81	+21		
112	150	24,50		- 1	5,02		-13	0,8
	170	23,76		- 4	4,04		-30	2,8
	0	19,92			4,28			
	90	23,55	+18		4,71	+10		
113	115	25,43		+ 8	4,83		+ 3	0,8
	135	24,17		+ 3	6,04		+28	2,8

Tableau 14 : Modifications de la capacité sanguine en O_2 et de la différence artério-veineuse, chez les chiens vagotomisés, sous l'influence de la noradrénaline.



Doses	0,8	2,8
Nombre de chiens	10	8
$\dot{V}O_2$ (section des X	147±23	146,5±25
Variations de $\dot{V}O_2$	+16±8 p100	+53±10 p100

Figure 11 Variations de la consommation d'oxygène sous l'effet de doses différentes de Noradrénaline, chez les chiens à X coupés



Evolution des variations de consommation d'oxygène sous des doses croissantes de N.A., après vagotomie

Figure: 12

maux simplement anesthésiés, pour des doses correspondantes.

b - Modifications de la $\dot{V}O_2$ chez les animaux soumis à des doses croissantes

Sur la figure n° 12 sont représentés les pourcentages de variations de la consommation d'oxygène sous l'influence de dose croissante de Noradrénaline. Nous voyons que dans tous les cas, l'augmentation de la dose entraine une augmentation de la $\dot{V}O_2$. Par exemple, pour le chien 112, l'élévation de la $\dot{V}O_2$ est de 23 p. 100 pour 0,8 γ et de 70 p. 100 pour 2,80 γ/kg/mn.

4 - Modifications de la différence artério-veineuse en oxygène

En se reportant au tableau général n° 11, nous constatons que :

- la capacité en Oxygène se modifie peu, les variations se faisant dans le sens d'une légère augmentation

- par contre la différence des saturations oxyhémoglobinées du sang artériel et du sang veineux mêlé diminue de manière à peu près constante. Cette modification est en général due à l'augmentation de la saturation du sang veineux, exceptionnellement elle correspond à une diminution de la saturation du sang artériel.

Sur le tableau n° 14 nous avons rassemblé les modifications de la différence artério-veineuse en oxygène $CaO_2 - C\bar{v}O_2$, sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline chez les chiens bivagotomisés.

a - Modifications de $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ par rapport aux doses

- pour une dose moyenne de 0,8 γ/kg/mn de

Noradrénaline, nous constatons dans 9 expériences une diminution de la différence artério-veineuse en oxygène. Seul le chien 113 accuse une augmentation de 3 p. 100 de sa $CaO_2 - C\bar{v}O_2$. Pour l'ensemble des 10 chiens, la $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ moyenne à 5,81 ± 1,16 vol. après bivagotomie s'abaisse à 5,13 ± 0,84 après perfusion de 0,8 γ/kg/mn de Noradrénaline.

- pour une forte dose : 2,8 γ/kg/mn de Noradrénaline, administrée dans 8 expériences, nous constatons que 7 fois la différence artério-veineuse diminue, l'abaissement allant de -6 à -39 p. 100 ; le chien 13 par contre montre une augmentation de 28 p. 100 de cette différence.

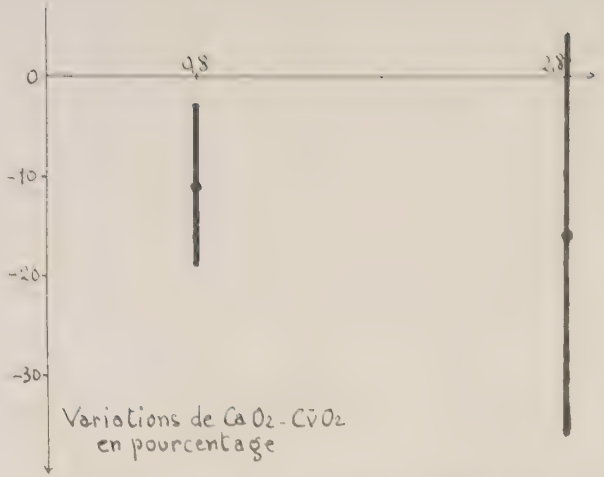
Pour l'ensemble de ces 8 chiens, la $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ moyenne à 5,57 ± 0,63 après section des X, s'abaisse à 4,57 ± 0,66.

Les variations de la différence artério-veineuse en oxygène, en fonction de la dose de Noradrénaline administrée, sont représentées sur la figure n° 13.

b - Modifications de $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ sous l'influence de doses croissantes

La figure n° 14 représente l'évolution de la différence artério-veineuse en oxygène chez les 8 chiens bivagotomisés ayant reçu des doses croissantes de Noradrénaline. Nous constatons que 5 fois l'augmentation de la dose de Noradrénaline entraine une diminution plus importante de $CaO_2 - C\bar{v}O_2$.

Chez le chien 103, pour les doses 0,9 et 3,2 γ/kg/mn la différence artério-veineuse reste constante. Dans l'expérience 101, la $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ qui a fortement baissé pour 0,77 γ (-26 p. 100) remonte pour la dose 4,7 γ (-7 p. 100).



Doses	0,8	2,8
Nombre de chiens	10	8
$Ca O_2 - C\bar{v} O_2$ (section des N)	5,81 ± 1,16	5,52 ± 0,83
Variations de $Ca O_2 - C\bar{v} O_2$	-11 ± 8	-16 ± 20

Figure 13 Variations de la différence artério-veineuse en oxygène sous des doses différentes de N.A., chez les chiens vagotomisés

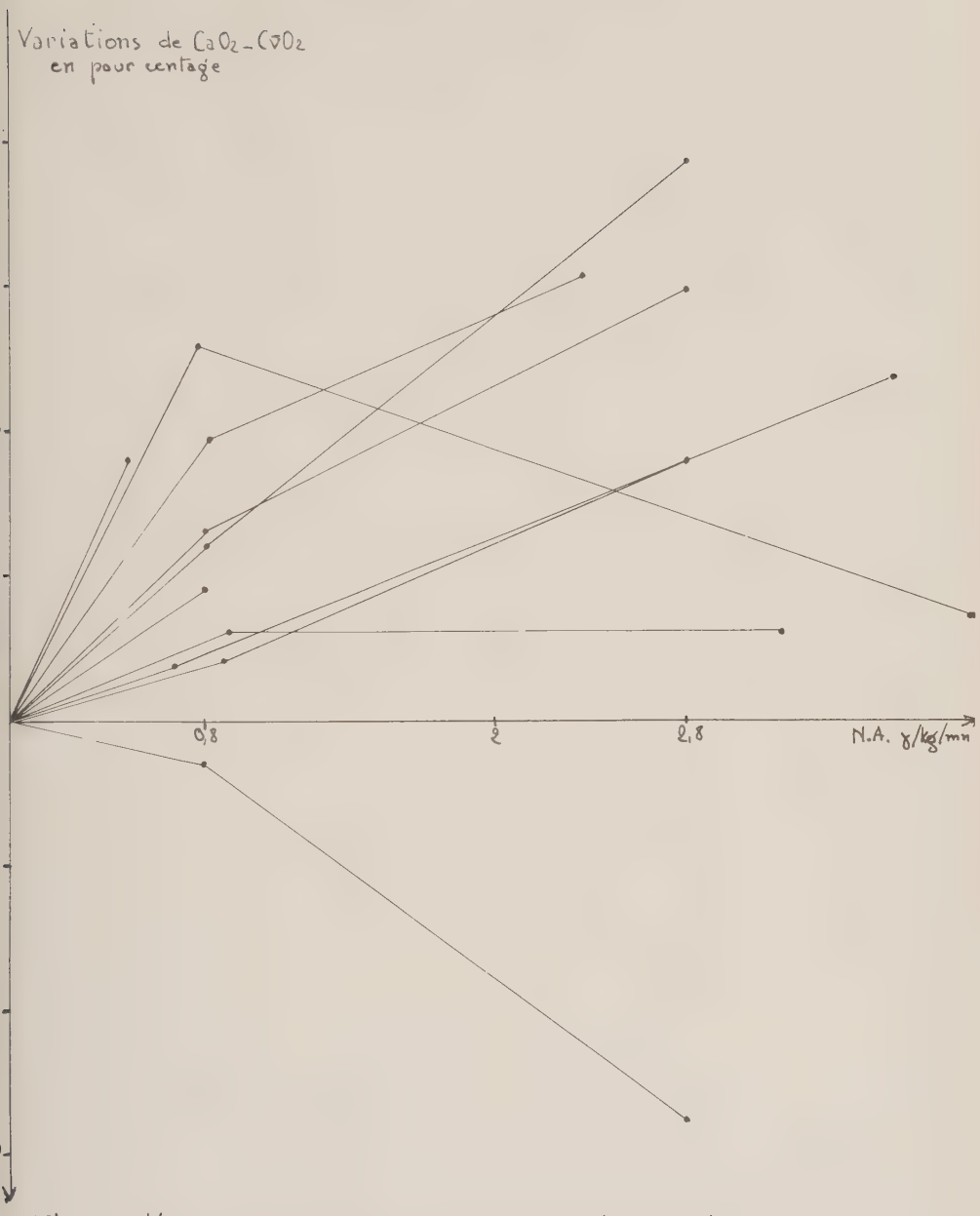


Figure: 14 Evolution des variations de la différence artério-veineuse sous des doses croissantes de N.A., après section des X

Le chien 113 présente une augmentation de sa différence artérioveineuse en oxygène, qui croit avec la dose administrée.

5 - Modifications de l'index cardiaque sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline chez les chiens vagotomisés

L'ensemble des résultats concernant l'index cardiaque chez les animaux bivagotomisés soumis à une perfusion de Noradrénaline à dose croissante est rapporté dans le tableau n° 15. Nous constatons d'emblée que dans tous les cas l'index cardiaque augmente sous l'influence de la Noradrénaline.

a - Modifications de l'I.C. par rapport aux doses

Nous avons représenté sur la figure 15 les variations de l'index cardiaque en fonction de la dose de Noradrénaline chez les animaux à vagues coupés.

- pour la dose moyenne de 0,8 γ/kg/mn de Noradrénaline, l'index augmente dans les 10 expériences. Après bivagotomie l'I.C. moyen est de 2,60 ± 0,51 ; sous l'influence de cette perfusion de Noradrénaline l'index moyen s'élève à 3,38 ± 0,56, soit une augmentation moyenne de 32 ± 15 p.100

- pour une forte dose 2,8 γ/kg/mn : l'augmentation de l'index cardiaque est encore plus nette. Pour les 8 chiens qui ont reçu cette forte dose de Noradrénaline, l'I.C. qui après section des X est à 2,67 ± 0,50 en moyenne, s'élève à 4,97 ± 1,05. L'élévation moyenne d'index cardiaque est dans ce cas de + 91 ± 44 p.100

b - Modifications de l'I.C. chez les animaux bivagotomisés soumis à une perfusion de Noradrénaline à dose croissante

Cette évolution de l'I.C. sous l'influence de dose croissante de Noradrénaline est représentée sur la figure n° 16. Nous constatons que dans 5 cas l'augmentation de la dose de Noradrénaline s'accompagne d'une élévation régulière de l'index cardiaque. Dans les 3 autres expériences l'augmentation de l'index cardiaque n'est pas parallèle à la dose de Noradrénaline : l'élévation de l'index cardiaque pour la forte dose est de très peu supérieure à celle constatée pour la dose moyenne.

Au total chez les animaux bivagotomisés, l'index cardiaque s'élève dans toutes nos expériences, sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline, mais il faut noter que pour une forte dose les résultats sont plus dispersés que pour une dose moyenne.

C - En résumé, ces résultats peuvent être interprétés sur le plan statistique de la manière suivante :

1 - Effet de la section des 2 X

L'étude statistique de ces résultats est rassemblée sur le tableau 16

a - Pression artérielle

Les chiffres de pression sont relativement dispersés au départ ; la bivagotomie entraine une baisse moyenne modérée de la pression mais les variations sont dispersées et ne sont pas significatives à un seuil satisfaisant ($0,30 > p > 0,20$).

b - Consommation d'oxygène

L'écart type des $\dot{V}O_2$ de départ est faible, il varie de manière divergente sous l'effet de la section des vagues et le

Chiens	Temps	I.C.	Variations p. 100		M.A.
	0	4,35			
I0I	I00	2,55	-4I		
	I40	3,99		+56	0,77
	I5[illegible]	4,26		+67	4,[illegible]
	[illegible]	[illegible]			
I02	[illegible]	[illegible]	-26		
	40	3,74		+I9	0,87
	50	5,44		+72	2,8
	[illegible]	[illegible]			
I03	60	2,95	+ 8		
	80	3,77		+28	0,9
	II0	4,42		+50	3,2
	0	2,76			
I04	60	[illegible]	-2[illegible]		
	75	2,44		+28	0,48
	0	4,04			
I05	40	3,29	-I9		
	60	3,68		+I2	0,67
	75	6,23		+89	3,66
	0	3,[illegible]			
I08	60	2,78	-I7		
	75	3,86		+39	0,82
	I05	6,33		+I27	2,36
	[illegible]	[illegible]			
I09	25	2,75	+ 6		
	60	3,63		+32	0,8
	[illegible]	[illegible]			
III	90	I,56	-4I		
	I55	2,34		+50	0,8
	I75	3,96		+I53	2,8
	0	2,6I			
II2	I05	2,38	-9		
	I50	3,39		+42	0,8
	I70	5,8I		+I44	2,8
	[illegible]	[illegible]			
II3	90	2,67	- II		
	II5	2,9I		+ 9	0,8
	I35	3,34		+25	2,8

Tableau I5 : Modifications de l'index cardiaque, chez les chiens vagotomisés, sous l'effet [illegible].

Doses	0,8	2,8
Nombre de chiens	10	8
I.C. (section des X)	2,60±0,51	2,67±0,50
Variations de I.C.	+31,5±15	+91±44

Figure: 15 Variations de l'index cardiaque sous des doses différentes de Noradrénaline, chez les chiens vagotomisés

Figure: 16

Evolution des variations d'index cardiaque sous l'influence de doses croissantes de N.A., après bivagotomie

seuil de signification n'est pas satisfaisant.

Il faut remarquer que la moyenne $(\dot{V}O_2)_{-2X}$ = 149 cm^3/mn obtenue après section des X est légèrement supérieure à la moyenne de départ $(\dot{V}O_2)_O$ = 144 cm^3

c - Différence artério-veineuse en oxygène

Les variations de la différence artério veineuse en oxygène sous l'effet de la section des X sont peu homogènes (seuil de r entre 0,10 et 0,40) mais par contre extrêmement significatives : cette différence $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ augmente pour chaque échantillon à un seuil de t bas ($P \leqslant 0,01$)

d - Index cardiaque

Les valeurs des index cardiaques sont tout aussi dispersées dans les conditions de départ qu'après section des X, mais les variations sous l'effet de la vagotomie sont significatives à un seuil $p < 0,01$ l'abaissement de cet index est donc incontestable.

2 - Effet de la Noradrénaline chez le chien bivagotomisé

- à la dose 0,8 γ/kg/mn (10 chiens)

On peut constater sur le tableau 17 que les variations de pression artérielle, d'index cardiaque, de consommation d'oxygène, et de différence artério-veineuse en oxygène sont toutes homogènes et toutes très significatives à un seuil de t : $p < 0,01$

- à la dose 2,8 γ/kg/minute (8 chiens)

a - Pression artérielle

Les valeurs obtenues après Noradrénaline sont faiblement dispersées (seuil de r : $p \neq 0,05$) mais très significatives (seuil de t : $p \neq 0,01$).

b - Consommation d'oxygène

Comme sous l'effet de la dose 0,8 γ par kg par mn, la $\dot{V}O_2$ varie de manière très homogène ($p < 0,01$) et très significative ($p < 0,01$).

c - Différence artérioveineuse en oxygène

Les variations de la différence artérioveineuse en oxygène s'effectuent de manière assez dispersée (seuil de r : $p < 0,10$) mais leur seuil de signification est satisfaisant ($p < 0,05$).

d - Index cardiaque

Les valeurs d'index cardiaque sont dispersées ($4,95 \pm 1,06$), leur seuil p est $< 0,30$. Mais les variations sous l'effet de cette dose forte de Noradrénaline est significative (seuil de t : $p < 0,01$).

L'accroissement de débit est donc parfaitement démontré sous l'effet de cette dose élevée de Nor-Adrénaline.

III - DISCUSSION

Nous envisagerons la discussion des modifications hémodynamiques chez le chien bivagotomisé sous l'effet d'une perfusion de Nor-Adrénaline, de la manière suivante :

1 - Nous essaierons d'établir les corrélations pou-

	12 chiens	Seuil de r	Seuil de t	10 chiens	Seuil de r	Seuil de t	8 chiens	Seuil de r	Seuil de t
IC_o	3,18	$< 0,10$	0,01	3,24	$\# 0,10$	0,01	3,38	$\# 0,10$	0,01
IC_{-2x}	2,60			2,60			2,67		
PA_o	124	$> 0,95$	$< 0,20$	120	$> 0,98$	0,30	122	$> 0,98$	$< 0,30$
PA_{-2x}	114			113			113		
$(\dot{V}O_2)_o$	144	$= 0,05$	$< 0,40$	144	$< 0,10$	$< 0,60$	141	$\# 0,10$	$< 0,50$
$(\dot{V}O_2)_{-2x}$	149			147			147		
$(A-\bar{V})_o$ *	4,68	$< 0,10$	0,01	4,59	$< 0,20$	$< 0,01$	4,30	$< 0,40$	$< 0,01$
$(A-\bar{V})_{-2x}$	5,87			5,81			5,57		

TABLEAU 16 : Seuil de signification des différences observées entre valeurs moyennes :

- de départ : $IC_o - PA_o - (\dot{V}O_2)_o - (A-\bar{V})_o$
- après section des X : $IC_{-2x} - PA_{-2x} - (\dot{V}O_2)_{-2x} - (A-\bar{V})_{-2x}$

* $(A-\bar{V}) = (CaO_2 - C\bar{v}O_2)$

	NA = 0,8			NA = 2,8		
	10 chiens	Seuil de r	Seuil de t	8 chiens	Seuil de r	Seuil de t
IC_{-2x} / IC_{NA}	2,60 / 3,38	0,01	$< 0,01$	2,67 / 4,97	$< 0,30$	$< 0,01$
PA_{-2x} / PA_{NA}	113 / 141	0,02	$< 0,01$	113 / 173	$\# 0,05$	$< 0,01$
$\dot{V}O_{2-2x}$ / $\dot{V}O_{2NA}$	147 / 170	$< 0,01$	$< 0,01$	147 / 223	$< 0,01$	$< 0,01$
$(A-\bar{V})_{-2x}$ / $(A-\bar{V})_{NA}$	5,81 / 5,13	$< 0,01$	$< 0,01$	5,57 / 4,57	$< 0,01$	$< 0,05$

Tableau 17 - Seuil de signification des différences observées entre valeurs moyennes :

- après section des X : $IC_{-2X} - PA_{-2X} - (\dot{V}O_2)_{-2X} - (A-\bar{V})_{-2X}$
- Sous Nor Adrénaline $IC_{NA} - PA_{NA} - (\dot{V}O_2)_{NA} - (A-\bar{V})_{NA}$

vant exister entre les différents paramètres hémodynamiques (index cardiaque, pression artérielle, différence artério-veineuse en oxygène) et métaboliques (consommation d'oxygène), sous l'effet de la nor-adrénaline chez le chien vagotomisé.

2 - Nous comparerons les résultats obtenus avec ceux des chiens témoins anesthésiés.

3 - Un essai d'interprétation des divergences constatées dans les résultats de ces deux groupes d'animaux : témoins et vagotomisés, sera enfin envisagé.

A - Corrélations entre les divers paramètres hémodynamiques et métaboliques

Pour pouvoir parfaitement situer l'action de la Noradrénaline, il faut préciser au préalable les corrélations établies pour les valeurs de départ et leurs variations chez le chien bivagotomisé. L'ensemble de ces corrélations est rapporté sur le tableau n° 18.

- corrélation index-cardiaque, consommation d'oxygène

Cette corrélation, non significative au départ ne se modifie pas en valeur absolue.

Les variations en pourcentage montrent que les modifications de l'Index cardiaque sont indépendantes de celles de la $\dot{V}O_2$

- corrélation index cardiaque, différence artério-veineuse en oxygène

La corrélation entre les valeurs absolues d'index et de $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ est valable dans les conditions de départ $p < 0,01$.

Les variations en pourcentage montrent une corrélation inverse entre l'index et la différence ar-

tério-veineuse en oxygène, significative à un seuil $p < 0,01$.

- corrélation index cardiaque. pression artérielle

En valeurs absolues, il n'y a pas de corrélation dans les conditions de départ ni après section des X.

Cependant la variation en pourcentage, de la pression artérielle est en corrélation avec la variation d'index à un seuil de r : $p < 0,10$.

Les effets de la Noradrénaline sur les corrélations liées et totales chez le chien vagotomisé sont les suivants (tableaux n° 19 et n° 20).

a - Corrélation index cardiaque - $\dot{V}O_2$

- en valeur absolue :

. à la dose de 0,8 γ/kg/mn, la corrélation est significative à un seuil $p < 0,10$

. à la dose 2,8 γ/kg/mn, elle reste significative au même seuil $p < 0,10$

- en pourcentage :

. à la dose 0,8 γ/kg/mn, le seuil de signification reste $p < 0,10$

. à la dose 2,8 γ/kg/mn, les variations d'index cardiaque sont indépendantes de celles de la $\dot{V}O_2$ ($r = 0,3508$, soit $p \not< 0,50$)

b - Corrélation index cardiaque, CaO_2 - $C\bar{v}O_2$

- en valeur absolue :

. à la dose 0,8 γ/kg/mn, la corrélation est significative au seuil $p \not< 0,01$

. à la dose 2,8 γ/kg/mn, elle reste significative puisque le seuil est $p < 0,10$.

	0	r	-2X%	r	-2X	r
I.C.	3,I8±0,65	I2 chiens	-I7±I5%	I2 chiens	2,60±0,47	I2 chiens
P.A.	I24±2I	P > 0,93 -0,074I	-6%±I4	P < 0,I0 0,5305	II4±I7	0,4256
$\dot{V}O_2$	I44±I2	0,3588	+3±I3%	0,2859	I49±22	P ≠ 0,05 0,5275
Ca02-Cv02	4,68±0,82	P < 0,0I -0,8483	+27±23%	P < 0,0I -0,7453	5,87±I,07	P ≠ 0,0I -0,6593

TABLEAU I8 : Seuil de signification des coefficients de corrélation "r" entre l'Index Cardiaque et les autres variables, chez les chiens bivagotomisés,

- dans la colonne 0 = Moyenne de départ ± écart type*
- " " " 2X% = Moyenne des variations ± écart type en % des chiffres de départ,
- " " " 2X = Moyenne après section ± écart type

*Ecart type = erreur-standard

	0	r	- 2 X %	r	- 2 X	r	NA 0,8 %	r	NA 0,8	r
I. C.	3,24 ± 0,68	10 chiens	-18% ± 16	10 chiens	2,60 ± 0,51	10 chiens	+ 32% ± 15	10 chiens	3,38 ± 0,56	10 chiens
P. A.	120 ± 21	0,1319	- 4% ± 15	P < 0,05 0,6689	113 ± 17	0,5202	+ 26% ± 15	P < 0,05 0,6454	141 ± 16	0,1841
$\dot{V}$ O_2	144 ± 13	0,4233	+ 2% ± 14	0,2707	147 ± 24	P # 0,10 0,5541	+ 16 % ± 8	P < 0,10 0,5890	170 ± 20	P < 0,10 0,5678
$CaO_2-\bar{C}v\ O_2$	4,59 ± 0,82	P < 0,01 -0,8704	+ 29% ± 24	P < 0,01 - 0,7858	5,81 ± 1,16	P # 0,02 - 0,6997	- 11% ± 8	P < 0,01 - 0,8247	5,13 ± 0,84	P # 0,01 - 0,7541

TABLEAU 19.-

	0	r	- 2 X %	r	- 2 X	r	NA 2,8 %	r	NA 2,8	r
I. C.	3,38 ± 0,70	8 chiens	- 19% ± 15	8 chiens	2,67 ± 0,50	8 chiens	+ 91 % ± 43	8 chiens	4,97 ± 1,06	8 chiens
P. A.	122 ± 22	- 0,0981	- 6 % ± 16	P < 0,10 0,6507	113 ± 17	0,4383	+ 54% ± 27	0,4370	173 ± 34	0,4170
$\dot{V}$ O_2	141 ± 12	P < 0,05 0,7551	+ 4% ± 15	0,4831	147 ± 25	P # 0,01 0,8389	+ 53% ± 10	0,3508	223 ± 34	P < 0,10 0,6822
$CaO_2-\bar{C}v\ O_2$	4,30 ± 0,62	P < 0,01 - 0,9247	+ 32% ± 21	P # 0,05 - 0,6881	5,57 ± 0,62	P # 0.10 - 0,5975	- 16% ± 20	P < 0,01 - 0,9040	4,57 ± 0,66	P < 0,10 - 0,6521

TABLEAU 20.-

TABLEAU I9 : Effets de la Nor Adrénaline chez le chien bivagotomisé, et 20

- Colonne 0 = -2X% - 2X = cf Tab. I8
- dans la colonne NA% = Moyenne des variations ± écart type en % des valeurs observées après section des 2X
- dans la colonne NA = Moyenne après Nor Adrénaline ± écart type

TABLEAU I9 = Nor Adrénaline - dose = 0,8 γ /Kg/mm

TABLEAU 20 = " " dose = 2,8 γ /Kg/mm

- en pourcentage :

  . à la dose de 0,8 γ/kg/mn, les variations d'index suivent celles de la différence artério-veineuse en oxygène avec une probabilité $p < 0,01$, il s'agit toujours d'une corrélation inverse

  . à la dose de 2,8 γ/kg/mn, la variation d'index est toujours reliée à celle de CaO_2-$C\bar{v}O_2$ par une corrélation inverse dont le seuil est $< 0,01$

c - Corrélation index cardiaque, pression artérielle

- en valeur absolue :

  . à la dose 0,8 γ /kg/mn : les valeurs d'index et de pression artérielle sont indépendantes

  . à la dose 2,8 γ/kg/mn : on constate toujours une absence de corrélation

- en pourcentage :

  . à la dose 0,8 γ/kg/mn, la variation de pression artérielle en pourcentage est liée à celle de l'index par une corrélation dont le seuil est $< 0,05$

  . à la dose 2,8 γ/kg/mn par contre il n'existe plus de corrélation satisfaisante ($p \neq 0,40$).

d - Comparaison entre les variations en pourcentage sous l'effet de doses croissantes

- Pour la pression artérielle, les variations sous les doses 0,8 et 2,8 γ/kg/mn sont respectivement + 26 et + 54 p. 100 ; cette variation est significative à un seuil $p \neq 0,01$.

- Pour l'index cardiaque : les variations sont également significatives (+ 32 et +91 p. 100) pour les doses 0,8 et 2,8 γ/kg/mn) le seuil étant $p < 0,01$.

L'analyse des variances et des moyennes à l'aide des tables de SUKHATME montre que les deux échantillons restent comparables. Les augmentations de la pression artérielle et de l'index cardiaque sont proportionnelles à la dose de Noradrénaline.

B - Comparaison entre chiens témoins et chiens vagotomisés

Nous effectuerons cette comparaison sur les points suivants :

- pouls et pression artérielle
- consommation d'oxygène
- différence artério-veineuse en oxygène
- index cardiaque
- corrélations : index cardiaque-pression artérielle
  index cardiaque-consommation d'O_2
  index cardiaque-différence artério-veineuse en oxygène

1 - Fréquence cardiaque et pression artérielle

a - Fréquence cardiaque

Nos résultats montrent de manière incontestable la disparition de la bradycardie nor-adrénalinique après bivagotomie. Ce phénomène avait déjà été noté pour l'adrénaline par Oliver et Schäfer puis par Allen. Cette absence de bradycardie a été retrouvée par tous les auteurs, elle est notable pour les doses faibles et se maintient avec l'élévation des doses de Nor-Adrénaline (Burgh Daly et Luck).

L'atropine a des effets se rapprochant de ceux de la section des vagues, mais elle ne supprime pas totalement la bradycardie nor-adrénalinique (Burgh Daly et Luck). La persistance d'un certain degré de ralentissement du coeur sous l'effet de la Nor-adrénaline est sans doute d'origine réflexe et dépend peut-être d'une diminution du tonus sympathique, provoquée par l'augmentation de pression et la stimulation sino-carotidienne qui s'en suit.

b - Pression artérielle

Nous avons vu qu'une perfusion intraveineuse de Noradrénaline chez les animaux simplement anesthésiés entraine une hypertension artérielle qui s'amende après quelques temps et la pression artérielle va se stabiliser à un niveau proche de celui de départ. L'augmentation de vitesse de la perfusion et donc de la dose entraine une nouvelle montée de pression artérielle suivie de la même évolution, c'est à dire une baisse tensionnelle secondaire.

La section des vagues, renforce incontestablement l'importance de l'hypertension noradrénalinique ; l'injection d'une même dose de Noradrénaline provoque une montée de pression plus importante que chez les chiens témoins anesthésiés. Cependant les effets secondaires tensionnels de la Noradrénaline ne sont pas supprimés par la vagotomie et on assiste également à une baisse de la pression artérielle au cours de la perfusion continue d'une même dose de Nor-adrénaline. L'atropine, à la dose de 1 mg/kg a des effets identiques à ceux de la vagotomie (Hazard, Beauvallet et coll.).

2 - Consommation d'oxygène

Les effets de faibles ou de fortes doses de

Nor-adrénaline sont parfaitement superposables chez les chiens témoins et chez les chiens bivagotomisés.

On constate en effet, que des doses de 0,8 et 2,8 γ/kg/mn, augmentent la $\dot{V}O_2$ respectivement de 16 $\pm$ 8 p. 100 et de 53 $\pm$ 10 p. 100 chez les animaux vagotomisés alors que des doses de 0,8 et 2,4 γ/kg/mn entrainent un accroissement de la $\dot{V}O_2$ chez les animaux témoins de 19 $\pm$ 8 p. 100 et de 47 $\pm$ 10 p. 100.

Dans les 2 cas les variations sont homogènes, et on assiste à une augmentation significative de la consommation d'oxygène qui est croissante avec la dose injectée.

Il n'y a donc pas de différence notable dans ces deux groupes d'animaux.

3 - Différence artério-veineuse en oxygène

- Chez les animaux témoins : cette différence croit avec la dose de Noradrénaline perfusée : c'est ainsi que pour la dose 0,8 γ elle augmente de 12 $\pm$ 21 p.100 et pour la dose 2,4 γ/kg/mn, elle s'élève de + 26 $\pm$ 28 p. 100.

- Chez les animaux vagotomisés : cette différence $CaO_2 - C\bar{v}O_2$, diminue au contraire de - 11 $\pm$ 8 p. 100 pour la dose 0,8 γ/kg par mn et de - 16 $\pm$ 20 p. 100 pour la dose 2,8. On constate également que chez les animaux vagotomisés, la dispersion des résultats concernant cette différence artério-veineuse en oxygène, est moins importante pour ces deux doses envisagées, que chez les animaux témoins anesthésiés.

4 - Index cardiaque

Une différence fondamentale apparaît là encore entre animaux témoins et animaux à vagues sectionnés.

Dans le premier groupe on constate bien une augmentation de l'index cardiaque, mais avec une dispersion qui croit avec la dose (figure 7) c'est ainsi qu'à la dose 0,8 γ par kg par mn l'élévation d'index est de + 10 ± 25 p. 100, alors qu'à la dose 2,4 γ par kg par mn cet accroissement est de + 23 ± 34 p. 100.

Dans le second groupe l'augmentation d'index est beaucoup plus importante puisqu'à la dose 0,8 γ/kg/mn les variations sont de - 31,5 ± 15 p. 100 et à la dose 2,8 γ kg mn elles sont de + 91 ± 44 p. 100 (figure 15). On constate donc que chez les chiens vagotomisés, non seulement l'accroissement d'index cardiaque est beaucoup plus important que chez les chiens uniquement anesthésiés, mais encore la dispersion des variations est moindre.

Il faut faire une remarque d'importance : la grande augmentation d'index cardiaque sous l'influence de la Noradrénaline chez l'animal à X sectionnés trouve son origine dans le fait que la vagotomie entraine par elle-même une baisse de l'index cardiaque avec augmentation de la différence artério-veineuse (tableau 18)

5 - Corrélations

a - Corrélation index cardiaque - pression artérielle

Nous avons montré la complète indépendance de ces deux paramètres tant dans les conditions de départ que sous l'effet des différentes doses de l-nor-adrénaline chez les animaux témoins.

Dans ce groupe d'animaux vagotomisés les résultats sont quelque peu différents: on a en effet été capable d'établir une corrélation valable entre les variations en pourcentage d'index cardiaque et de

pression artérielle pour la dose 0,8 γ par kg par mn. Par contre, pour la dose plus élevée de 2,8 γ/kg/mn il n'y a plus de corrélation significative.

b - Corrélation index cardiaque - consommation d'oxygène

Chez les chiens témoins, les variations, exprimées en pourcentage, d'index cardiaque sous Noradrénaline, par rapport aux valeurs de départ, sont indépendantes de la $\dot{V}O_2$.

Chez les chiens vagotomisés, on retrouve par contre, une corrélation pour la dose la plus faible de 0,8 γ/kg/mn, alors que la signification disparait pour une dose plus forte de 2,8 γ/kg/mn.

c - Corrélation index cardiaque - différence artérioveineuse en oxygène

Qu'il s'agisse d'animaux témoins ou d'animaux bivagotomisés, il existe dans tous les cas une corrélation inverse satisfaisante entre variations de l'index cardiaque et variations de la différence artérioveineuse en oxygène sous l'effet de doses faibles ou fortes de Noradrénaline.

En résumé, les différences fondamentales entre les deux groupes d'animaux s'établissent ainsi :

1 - Disparition de la bradycardie noradrénalinique chez les animaux vagotomisés.

2 - Augmentation de l'index cardiaque et diminution de la différence artérioveineuse en oxygène, sous l'effet de

la Nor-adrénaline, plus importantes chez les chiens vagotomisés que chez les chiens témoins.

3 - Meilleures corrélations index-pression, index-consommation d'oxygène, index-différence artério-veineuse en oxygène chez les animaux à nerfs vagues sectionnés que chez les témoins.

C - Essai d'interprétation

Dans les conditions de notre expérimentation nous avons constaté que la section bilatérale des deux nerfs pneumogastriques modifie sensiblement les réponses hémodynamiques du chien, aux perfusions continues de l-nor-adrénaline.

Les causes de ces modifications qui viennent d'être exposées, doivent être envisagées à la lumière de nos connaissances sur les compensations circulatoires s'effectuant par voie vagale. Il faut rappeler que la vagotomie double entraine la section du nerf de Cyon chez le chien puisque les trajets de ces deux nerfs sont parallèles ; par contre, le nerf de Hering et la région sino-aortique conservent leur activité et de ce fait peuvent intervenir dans les réflexes modérateurs qui se projettent au niveau des centres bulbaires. La voie efférente de ces réflexes cardiomodérateurs est évidemment interrompue par la section des nerfs vagues : on comprend ainsi aisément que la vagotomie entraine la disparition de la bradycardie qui fait suite à l'injection de l-nor-adrénaline.

On a ainsi la preuve que le ralentissement cardiaque qui suit l'injection de nor-adrénaline est un réflexe cardio-modérateur vagal dont l'origine est située au niveau des baro-récepteurs sino-carotidiens ; le rôle tampon de ces derniers, dans les variations de pression artérielle a été démontré par Cuypers et Heymans. Un autre argument qui met en évidence le rôle du parasympathique dans cette bradycardie noradrénalinique réside dans sa suppression par l'atropine.

Ce rôle des sinus carotidiens dans les modifications cardio-vasculaires après noradrénaline a été très bien mis en évidence par BURCH DALY et LUCK. Ces auteurs ont montré que si les sinus carotidiens ont été exclu de la circulation, en les perfusant à pression constante, la Noradrénaline entraine une hausse de pression plus importante et plus prolongée que chez les animaux témoins. Sur cette même préparation, ces auteurs ont montré que l'augmentation de pression artérielle pulmonaire, et l'accroissement de débit pulmonaire sous l'effet de la noradrénaline sont plus importants également ; la dépression cardio-circulatoire initiale qu'ils constatent après Noradrénaline chez les animaux témoins est fortement diminuée. Il persiste néanmoins une réponse séquellaire dont l'origine est sans doute la stimulation des baro-récepteurs du sinus aortique et peut être une stimulation directe des centres bulbaires.

On peut donc mettre en évidence que l'augmentation de pression entrainée par la noradrénaline est tamponnée par l'activité des sinus baro-sensibles, puisqu'il a été montré que l'exclusion de ceux-ci augmente la réponse tensionnelle. Il est aussi certain que l'augmentation de pression systémique et pulmonaire est compensée par une réduction du débit cardiaque, d'origine sinocarotidienne. Ces conclusions résultent des travaux de Burgh Daly et Luck qui ont trouvé que la stimulation sinocarotidienne expérimentale par augmentation du débit de perfusion de ces zones baro-sensibles entraine régulièrement une réduction du débit cardiaque.

Au total, il existe donc deux causes à la diminution du débit cardiaque par réflexe sino carotidien :

a - Réduction de fréquence cardiaque

b - Effet sur le lit vasculaire périphérique

La première de ces manifestations réflexes est complètement supprimée par section des X. Nous avons constaté dans ces conditions que la hausse d'index cardiaque sous l'effet de la Noradrénaline, est beaucoup plus importante que chez les animaux témoins : la vagotomie, en supprimant la bradycardie, permet de mettre en évidence des effets plus homogènes et plus constants de la Noradrénaline sur l'index cardiaque.

Néanmoins, la dépression tensionnelle secondaire consécutive à la perfusion continue de Noradrénaline, apparait toujours mais de manière retardée. C'est à dire que la vagotomie ne supprime pas l'effet secondaire de la nor-adrénaline sur le lit vasculaire périphérique. Au moment où la pression artérielle a baissé, la perfusion de nor-adrénaline entraine un état où le débit cardiaque est augmenté et la résistance périphérique très diminuée de telle sorte qu'on assiste à une action véritablement vasodilatatrice de la noradrénaline, dont l'importance est plus grande chez les animaux vagotomisés que chez les chiens témoins.

En résumé, la nor-adrénaline en augmentant la pression artérielle, entraine une stimulation des sinus carotidiens qui vont avoir tendance à freiner ces effets presseurs en réduisant le débit cardiaque ; la détermination de ce débit au cours d'une perfusion continue de Noradrénaline va se faire dans des conditions telles qu'un conflit permanent règne sur l'état cardio-vasculaire, le facteur noradrénalinique ayant tendance à augmenter le débit cardiaque, tandis que la stimulation sino-carotidienne a tendance à amortir cette hausse de débit. Sans doute faut-il trouver dans la dualité de ces facteurs, l'origine de la dispersion des résultats obtenus chez l'animal anesthésié surtout lorsqu'on utilise de fortes doses de noradrénaline. Chez l'animal bivagotomisé la suppression de la bradycardie par section de la voie efférente des réflexes sino-carotidiens va diminuer l'influence des influx cardio-modérateurs, de telle sorte que les effets de la Noradrénaline sur le débit cardiaque sont beaucoup plus importants que chez

les témoins. Néanmoins l'intégrité de la moëlle végétative va permettre aux réflexes midérateurs de s'exprimer en atténuant les effets du tonus sympathique.

La résultante en est qu'aux faibles doses de Noradrénaline, les corrélations entre index cardiaque et pression artérielle sont meilleures chez les chiens vagotomisés que chez les témoins, mais aux doses fortes la signification de ces corrélations est aussi médiocre dans un groupe d'animaux que dans l'autre.

IV - CONCLUSIONS

Les effets hémodynamiques de la noradrénaline chez les chiens à nerfs vagues sectionnés ont donné les résultats suivants :

1 - Il faut d'abord rappeler que la section des X a des effets propres sur les différents facteurs hémodynamiques. Nous retiendrons les 3 faits suivants consécutifs à la vagotomie :

- l'accélération de la fréquence cardiaque
- l'augmentation de la différence artério-veineuse en oxygène
- l'abaissement modéré de l'index cardiaque

2 - La section des X supprime en totalité la bradycardie consécutive à la perfusion de Nor-adrénaline ; dans ces conditions l'élévation de la pression artérielle sous l'influence de la noradrénaline est plus importante que chez les chiens témoins anesthésiés.

3 - Les effets métaboliques de la Nor-adrénaline sont entièrement conservés chez l'animal vagotomisé ; l'augmentation de la consommation d'oxygène est aussi importante que chez les témoins, pour des

doses identiques ; les variations restent homogènes et très significatives.

4 - La différence artérioveineuse en oxygène diminue sous l'effet de la Noradrénaline chez le chien vagotomisé contrairement à ce qui se passe chez les témoins ; mais il faut noter que la section des X possède en elle-même la propriété d'augmenter cette différence.

5 - L'index cardiaque s'élève sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline, de manière plus importante que chez les témoins et surtout de manière moins dispersée. L'accroissement d'index cardiaque est de ce fait significatif même aux fortes doses de Nor-adrénaline.

6 - Les corrélations entre l'index cardiaque et les autres paramètres montrent les faits suivants :

- la corrélation index-pression, est meilleure chez les animaux bivagotomisés que chez les témoins

- la corrélation index-consommation d'oxygène est significative pour les faibles doses, mais ne l'est plus aux fortes doses

- la corrélation index-différence artérioveineuse en oxygène est significative pour toutes les doses.

7 - L'interprétation de ces différences fondamentales entre chiens témoins et animaux vagotomisés, s'édifie sur le fait que la section des pneumogastriques inhibe une partie des réflexes cardiomodérateurs qui sont engendrés par l'hyperpression artérielle déclenchée par la perfusion de Noradrénaline.

Le conflit incessant entre augmentation de pression et de débit nor-adrénalinique, et stimulation des zones baro-sensibles périphériques, explique

la diversité et l'hétérogénéité des résultats obtenus chez l'animal témoin anesthésié.

La vagotomie supprimant une partie de l'effet cardio et vasculo modérateur met en évidence une action plus nette de la noradrénaline sur l'index cardiaque et la différence artérioveineuse en oxygène.

Il faut insister sur le fait que les effets métaboliques de la noradrénaline s'expriment de manière identique dans les 2 groupes d'animaux, l'augmentation de consommation d'oxygène restant identique pour une même dose de médicament.

CHAPITRE III

MODIFICATIONS HEMODYNAMIQUES DE LA NOR-ADRENALINE CHEZ LE CHIEN RACHI-ANESTHESIE

I - MATERIEL ET TECHNIQUE

Cette étude a été effectuée chez 16 chiens des deux sexes, de races et de poids variables (10 à 25 kilos).

Immédiatement après l'anesthésie, conduite de la manière déjà exposée (morphine sous-cutanée, hexo-barbital sodique intra-veineux et chloralose intra-veineux), nous mettons en place une aiguille à ponction lombaire dans l'espace L_5 - S_1.

Nous introduisons alors un tube de polythène dans la carotide gauche, et par la jugulaire externe droite nous passons une sonde en polyvinyl dans le ventricule droit ou l'artère pulmonaire, sous contrôle de pressions.

Lorsqu'un bon état d'équilibre est établi, nous pratiquons une détermination de contrôle du débit cardiaque.

Puis nous injectons par voie lombaire de la procaïne à 4 p. 100, afin de réaliser une rachi-anesthésie médullaire totale, à raison de 4 cm^3 par injection. Cette anesthésie spinale a été effectuée selon deux techniques :

1 - Elle a été conduite lentement, chez des animaux peu anesthésiés (groupe I - chiens 201 à 204)

2 - Elle a été faite de manière brutale chez des animaux très anesthésiés (groupe II - chiens 210 à 221),

mais dans tous les cas nous avons réalisé une rachianesthésie spinale totale correspondant à une paralysie motrice totale allant jusqu'à la paralysie diaphragmatique.

Dans ces conditions, nous pratiquons une deuxième détermination du débit cardiaque.

La perfusion de Nor-Adrénaline (4 mg de l-nor-adrénaline base par flacon de 500 cm^3 de sérum glucosé isotonique) est alors mise en route. Le débit de perfusion est réglé de telle sorte qu'on obtienne des chiffres de pression artérielle donnés. Ce mode de référence a été cherché en tenant compte des préoccupations cliniques où les seuls contrôles possibles sont représentés par le pouls et la pression artérielle.

Plusieurs déterminations du débit cardiaque sont ensuite effectuées à des niveaux tensionnels différents: la pression artérielle pouvant être inférieure, égale ou supérieure à la pression de départ avant rachianesthésie.

II - RESULTATS

Les modifications hémodynamiques de la nor-adrénaline chez les chiens rachi-anesthésiés seront exposées en tenant compte de la technique d'anesthésie spinale :

- dans une première partie nous étudierons les effets de la nor-adrénaline chez des animaux peu anesthésiés ayant subi une rachianesthésie prudente : groupe I (chiens 201 à 204)

- dans une deuxième partie nous envisagerons les effets de la nor-adrénaline chez des animaux très anesthésiés soumis à une rachianesthésie brutale : groupe II (chiens 210 à 221).

Sur le tableau général n° 21 figure l'ensemble des résultats pour ces deux groupes de chien.

Chiens	Temps	P.A.	$\dot{V}E$	$\dot{V}O_2$	$\dot{V}CO_2$	R	$SaO_2-S\bar{v}O_2$	$CapO_2$	$CaO_2-C\bar{v}O_2$	$\dot{Q}a$	I.C.	N.A.
	- 5	130	3,20	89,6	74,6	0,83	97,5-74,5	22,37	5,15	1,741	2,23	
201	15	105	2,96	78,1	64,2	0,82	98,5-75	22,62	5,32	1.469	1,88	
S = 0,78	30	170	2,83	82,1	63,7	0,78	98,5-79,5	23,30	4,43	1.854	2,38	0,17
	- 5	123	4,37	89,6	98,8	1,10	99,5-76	25,5	6,09	1.471	2,10	
202	30	88	4,23	84,2	75,3	0,89	97,5-[illegible]	25,3	6,33	1.330	1,90	
S = 0,70	60	125	3,93	94,9	80,4	0,85	94, - 80	25,08	3,51	2.705	3,86	0,19
	- 5	130	2,67	48	44,6	0,93	98, - 75,5	23,11	5,2	0.923	1,78	
203	25	70	2,70	52,4	44	0,84	97,5 - 72	22,37	5,7	0,919	1,77	
	60	105	2,65	60,4	47,4	0,78	98 - 75,5	23,11	5,2	1,161	2,23	0,21
S = 0,52	70	150	3,05	72	57,3	0,80	98 - 80	24,09	4,34	1.660	3,20	0,87
	- 5	128	4,63	131,0	119,9	0,93	98 - 76,5	23,32	5,01	2,613	3,07	
204	60	78	4,23	121,8	101,5	0,83	96,5 - 72	22,82	5,59	2.179	2,56	
	85	130	4,80	139,2	111,8	0,80	97 - 80	24,93	4,24	3,283	3,86	0,17
S = 0,85	120	165	6,00	150,6	120,6	0,80	98 - 81,5	26,14	4,31	3.492	4.11	0,40
	- 5	125	5,90	139,2	121,5	0,87	98,5 -77,5	24,10	5,06	2.751	3,16	
210	70	50	6,10	95,7	90,3	0,94	98,5-59,5	21,97	8,57	1.116	1,28	
S = 0,87	90	105	6,33	112	120,9	1,08	97,5-68,5	26,02	7,55	1,485	1,71	0,42
	- 5	110	7,35	127,2	137,4	1,08	98 - 76	23,27	5,12	2,483	2,92	
211	20	45	6,15	111,9	86,7	0,78	98 - 54,5	23,27	10,12	1.106	1,30	
S = 0,85	60	120	6,30	166,9	128,5	0,76	98 - 74	28,11	6,74	2.477	2,91	0,41
	- 5	125	9,08	150,7	193,4	1,28	99 - 78	25	5,25	2.870	3,02	
212	45	35	7,10	95,1	81,7	0,86	96,5 - 50	23,27	10,82	0.879	0,92	
	90	100	8,30	151,1	138,6	0,92	98 -75,5	27,25	6,13	2,464	2,59	0,3
S = 0,95	130	170	8,45	232,4	212,4	0,85	97,5 - 75	25,29	5,69	4,084	4,30	3
	- 5	105	8,80	135,5	191,8	1,42	97 - 81	26,36	4,22	3.213	3,57	
213	60	40	6,57	91,3	76,9	0,84	97 - 59	23,43	8,90	1.026	1,14	
	80	108	6,47	138,5	102,2	0,74	97,5 - 80	28,36	4,96	2.791	3,10	0,35
S = 0,90	120	193,	6,90	214,6	152,5	0,71	96 - 79	28,17	4,79	4,480	4,98	3
	- 5	115	5,45	94,8	99,7	1,05	98,5- 76	24,62	5,54	1.712	2,22	
214	60	50	4,95	84,7	72,3	0,85	97 - 64	20,20	6,67	1.270	1,65	
S = 0,77	100	115	4,83	105,3	81,7	0,78	96 - 78	27,29	4,91	2,144	2,78	0,23
	- 5	130	4,93	159,2	132,1	0,83	98,5- 72	22,12	5,86	2,717	3,40	
215	20	60	4,06	124,2	97,0	0,78	97,5-62,5	20,30	7,11	1, 748	2,19	
	60	125	5,00	132	113,0	0,86	87,5-68,5	20,43	5,93	2,228	2,79	0,33
S = 0,80	90	165	4,96	167,2	130,4	0,78	97,5-72,5	21,39	5,35	3,124	3,91	1,05
	- 5	75	6,23	73,5	102,8	1,4	96,5- 71	20,47	5,22	1,410	2,24	
216	50	55	4,80	48	76,8	1,6	97 - 72	20,02	5.	0.960	1,52	
	80	85	4,80	87,4	74,9	0,85	94 - 70	23,9	5,74	1.523	2,42	0,85
S = 0,63	95	140	4,88	99,5	77,6	0,78	90 - 71	22	4,18	2,380	3,80	5,3
	- 5	120	5,17	159,2	99,3	0,62	96,5- 71	19,6	5,19	3,065	4,32	
217	60	40	5,17	82,2	74,4	0,90	97- 70,5	17,39	4,61	1,783	2,51	
	90	125	5,35	129,5	97,9	0,76	97 - 80	22,79	3,87	3,346	4,71	0,88
S = 0,71	100	168	5,35	162,6	112,3	0,69	95,5- 83	22,54	2,82	5,766	8,12	3,33
	- 5	80	3,07	70,9	58	0,82	97,5- 68	21,88	6,46	1,098	2,07	
218	20	25	2,87	44,5	39	0,87	97,5- 48	19,67	9,74	0,457	0,86	
	40	80	2,67	75,3	58,7	0,78	98 - 66	22,15	7,09	1,062	2,04	0,65
S = 0,53	50	130	3,13	89,2	78,6	0,88	96,5- 78	23,87	4,42	2,019	3,81	1,35
	- 5	110	4,10	123,4	117,3	0,95	97 -70,5	20,75	5,5	2,245	3,12	
219	20	53	3,7	103,6	85,5	0,82	96 - 55	20,5	8,4	1,233	1,71	
S = 0,72	45	120	3,8	144,0	118,2	0,82	95,5-66	23,55	6,89	2,091	2,90	0,74
	- 5	120	3,37	73,1	62,0	0,85	98 - 75	24,53	5,64	1,296	2,23	
220	15	65	3,13	60,7	53,2	0,88	97,5-66	22,72	7,16	0,848	1,46	
S = 0,58	45	103	3,23	65,6	52,3	0,80	97,5-76,5	21,67	4, 5	1,441	2,48	0,85
	- 5	130	5,45	118,3	131,9	1,12	97,5-81,5	24,16	3,87	3,059	4,43	
221	55	45	4,98	95,6	84,7	0,89	97 - 62	19,92	6,97	1,371	1,99	
	90	130	4,6	164,7	119,1	0,72	94,5- 75	23,60	4,6	3,578	5,19	3,6
S = 0,69	120	205	4,62	211,6	157,5	0,74	83,5- 70	22,65	3,06	6,919	10,03	5,2

Tableau 21 - Ensemble des résultats pour les chiens rachianesthésiés.

GROUPE I

A - Modifications hémodynamiques sous l'influence d'une rachianesthésie lente, chez des animaux peu anesthésiés

1 - Pression artérielle

Dans les conditions de départ, pour ces 4 expériences, les pressions artérielles sont très homogènes, comprises entre 123 et 130 mmHg. Sous l'influence de la rachi-anesthésie la pression artérielle baisse entre 70 et 105 mmHg. L'abaissement moyen de pression est de - 33 $\pm$ 10 p. 100.

2 - Fréquence cardiaque

Nous observons après rachianesthésie un ralentissement du pouls qui passe respectivement de 150, 132, 90 et 120 à 110, 90, 80 et 100 battements par minute.

3 - Consommation d'oxygène

Dans les conditions de départ la consommation d'oxygène varie entre 92 et 154 cm^3, la $\dot{V}O_2$ moyenne est de 122 $\pm$ 22,5 cm^3 sous l'influence de la rachianesthésie nous constatons que, dans les expériences 201 - 202 - 204 la consommation d'oxygène baisse très discrètement ; par contre dans l'expérience 203 elle s'élève mais il faut noter que le chiffre initial est très inférieur à la moyenne. Pour ces 4 expériences la $\dot{V}O_2$ moyenne après rachianesthésie esz de 116 $\pm$ 18 cm^3, soit une diminution moyenne de - 4 $\pm$ 8 p. 100.

4 - Différence artérioveineuse en oxygène

- Dans ces conditions expérimentales nous

n'observons pas de modifications notables de la capacité en oxygène : dans les expériences 201 et 202 elle reste constante, dans les expériences 203 et 204 elle diminue très modérément (0,5 et 0,8 p. 100).

- La saturation oxyhémoglobinée du sang artériel est satisfaisante avant et après rachianesthésie, restant supérieure à 95 p. 100. La saturation oxyhémoglobinée du sang veineux mêlé baisse dans les expériences 202, 203, 204 de 3,5 p. 100 ; dans l'expérience 201 elle ne se modifie pas.

- La différence artérioveineuse en oxygène augmente modérément de 5,36 $\pm$ 0,41 Vol p. 100 en moyenne dans les conditions de départ à 5,73 $\pm$ 0,36 Vol p. 100 après rachianesthésie soit une élévation moyenne de 7 $\pm$ 4 p. 100.

5 - Index cardiaque

Les index de départ varient entre 1,78 et 3,07 soit en moyenne 2,30 $\pm$ 0,48. Sous l'influence de la rachianesthésie nous constatons que dans l'expérience 203 l'index ne se modifie pas (index initial le plus bas), dans les 3 autres cas il accuse une baisse discrète. L'index cardiaque moyen après rachianesthésie est de 2,03 $\pm$ 0,31 soit une baisse moyenne de - 11 $\pm$ 7 p. 100. Il faut noter que le plus grand abaissement d'index est trouvé chez l'animal dont l'index initial est le plus élevé (chien 204).

Au total, dans ce groupe de 4 chiens, nous constatons que l'anesthésie spinale totale conduite de manière prudente sur des animaux peu anesthésiés a les effets suivants :

- baisse modérée de la pression artérielle
- ralentissement du pouls
- diminution très discrète de la consommation d'oxygène

Chiens	Temps	P.A.	Variations p.100		N.A.	Durée perfusion
201	- 5'	130				
	15'	105	- 19			
	30'	170	+ 31	+ 62	0,17	20 à 35
202	- 5'	123				
	30'	88	- 29			
	60'	125	+ 2	+ 43	0,19	40 à 65
203	- 5'	130				
	23'	70	- [illegible]			
	60'	105	- 19	+ 50	0,21	40 à 65
	70'	150	0	+ 86	0,07	65 à 70
204	- 5'	128				
	60'	78	- 39			
	85'	130	+ 2	+ 68	0,17	65 à 90
	120'	165	+ 29	+ 113	0,10	90 à 125

Tableau 22 - Modifications de la pression artérielle pour les chiens rachianesthésiés : Cr. I

Chiens	Temps	$\dot{V}O_{2/m2}$	Variations p' 100		N.A.
201	- 5'	115			
	15'	100	- 13		
	30'	105	- 8	+ 3	0,17
202	- 5'	128			
	30'	120	- 6		
	60'	136	+ 6	+ 13	0,19
203	- 5'	92			
	25'	101	+ 9		
	60'	116	+ 26	+ 15	0,21
	70'	138	+ 50	+ 37	0,87
204	- 5'	154			
	60'	143	- 7		
	85'	163	+ 6	+ 14	0,17
	120'	177	+ 15	+ 24	0,40

TABLEAU 23 : modifications de la consommation d'oxygène pour les chiens rachianesthésiés groupe I.-

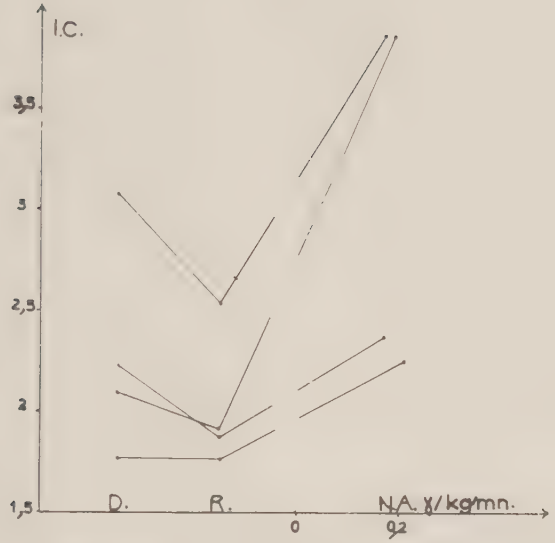
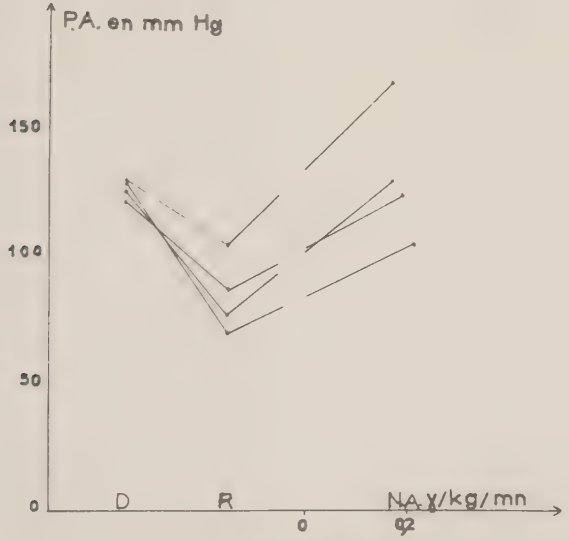


Figure 17 : Effets de la rachianesthésie puis de la Nor-adrénaline sur l'index cardiaque (Groupe I)



Effets comparés sur la pression artérielle (Groupe I)

- augmentation modérée de la différence artério-veineuse

- abaissement minime de l'index cardiaque

B - Effets de la Noradrénaline sur ces chiens prudemment rachianesthésiés

Dans ces expériences, nous avons cherché à ramener la pression artérielle à son niveau de départ. Nous constatons d'emblée que les doses de Nor-adrénaline nécessaires pour obtenir ce résultat sont très faibles, comprises entre 0,17 et 0,21 γ /kg/mn, en moyenne 0,185 γ /kg/mn - (cf. tableau 22).

La moyenne de pression artérielle obtenue est de 132,5 $\pm$ 24 mmHg, pour une moyenne de départ à 128 $\pm$ 3 mmHg.

1 - Modifications de la consommation d'oxygène : (cf. tableau 23)

Nous constatons dans ces 4 expériences une élévation modérée de la consommation d'oxygène. Alors qu'après rachianesthésie la $\dot{V}O_2$ moyenne est de 116 $\pm$ 18 cm^3, sous cette faible dose de Nor-adrénaline elle est de 130 $\pm$ 22 cm^3 ce qui représente une augmentation moyenne de 11 $\pm$ 5 p. 100. Nous pouvons remarquer que la $\dot{V}O_2$ moyenne initiale est légèrement inférieure (122,5 $\pm$ 22) à celle sous Noradrénaline

Sur la figure n° 18 nous avons représenté les modifications de la consommation d'oxygène sous l'influence de la rachianesthésie, puis sous l'action de la Nor-adrénaline.

2 - Modifications de la différence artério-veineuse en oxygène (cf. tableau 24)

Nous constatons, sous l'influence de la Nor-Adrénaline, une baisse de la différence artérioveineuse en oxygène dans 3 expériences

(201 - 202 - 203) ; dans un cas (203) la différence artérioveineuse en oxygène ne se modifie pas.

L'évolution de la différence artérioveineuse après rachianesthésie et sous Nor-Adrénaline est représentée sur la figure n° 18.

Pour ces 4 expériences la différence artérioveineuse moyenne est de 4,35 ± 0,61 Vol. p.100 sous nor-adrénaline, alors qu'après rachianesthésie la moyenne de CaO_2 - $C\bar{v}O_2$ est de 5,73 ± 0,36 Vol. p. 100.

La baisse moyenne de différence artérioveineuse est de - 24 ± 13 p. 100. Il faut noter que la valeur moyenne sous Nor-Adrénaline est également inférieure à la moyenne de départ (5,36 ± 0,41 Vol p. 100).

3 - Modifications de l'index cardiaque : (tableau 25)

Dans chacun des cas, sous l'influence de la Nor-Adrénaline, l'index casdiaque s'élève.

Sur la figure n° 17 nous avons représenté les modifications de l'index cardiaque après rachianesthésie et sous nor-adrénaline.

La moyenne d'index cardiaque sous noradrénaline est de 3,09 ± 0,78. L'élévation moyenne, par rapport aux chiffres d'index sous rachianesthésie est de + 53 ± 31 p. 100. Nous constatons d'autre part que les index cardiaques sous noradrénaline sont plus élevés que les index de départ (2,30 ± 0,48).

En résumé, chez des chiens peu anesthésiés ayant subi une rachianesthésie lente, une faible dose (0,185 γ/kg/mn en moyenne) de Noradrénaline a les effets suivants :

- retour de la pression artérielle à un niveau voisin de la pression de départ

Chiens	Temps	$CapO_2$	Variations p 100		$Ca_{O_2}-C\bar{V}_{O_2}$	Variations p 100		N. A.
201	- 5'	22,37			5,15	+ 3		
	15'	22,62	+ 1		5,32	+ 3		
	30'	23,30	+ 4	+ 3	4,43		- 17	0,17
202	- 5'	25,5			6,09			
	30'	25,3	- 1		6,33	+ 4		
	60'	25,08	- 2	- 1	3,51		- 45	0,19
203	- 5'	23,11			5,20			
	25'	22,37	- 3		5,70	+ 10		
	60'	23,11	0	+ 3	5,20		- 9	0,21
	70'	24,09	+ 4	+ 8	4,34		- 24	0,87
204	- 5'	23,32			5,01			
	60'	22,82	- 2		5,59	+ 12		
	85'	24,93	+ 7	+ 9	4,24		- 24	0,17
	120'	26,14	+12	+14	4,31		- 23	0,40

TABLEAU 24 : modifications de la différence artério-veineuse en oxygène et de la capacité, chez les chiens rachianesthésiés groupe I.-

Chiens	Temps	I.C.	Variations p. 100		N.A.
201	- 5'	2,23			
	15'	1,88	- 16		
	30'	2,38	- 7	+ 26	0,17
202	- 5'	2,10			
	30'	1,90	- 10		
	60'	3,86	+ 84	+ 103	0,19
203	- 5'	1,78			
	45'	1,77	0		
	60'	2,25	+ 27	+ 27	0,21
	70'	3,2	+ 80	+ 81	0,87
204	- 5'	3,07			
	60'	2,56	- 17		
	85'	3,86	+ 27	+ 51	0,17
	120'	4,11	+ 34	+ 60	0,40

Tableau 25 - Modifications de l'index cardiaque pour les chiens rachianesthésiés Groupe. I.

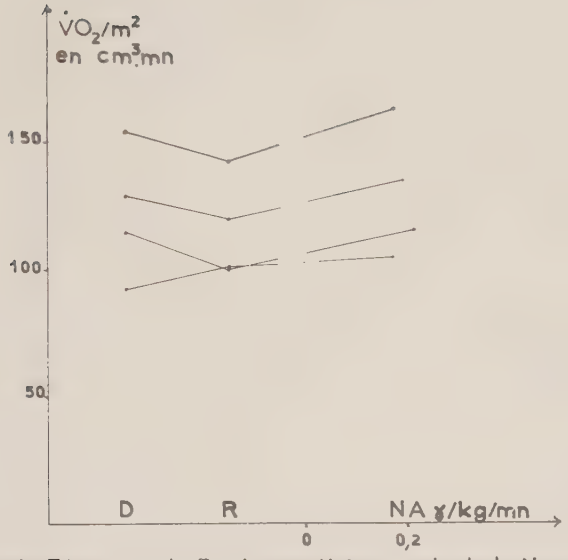
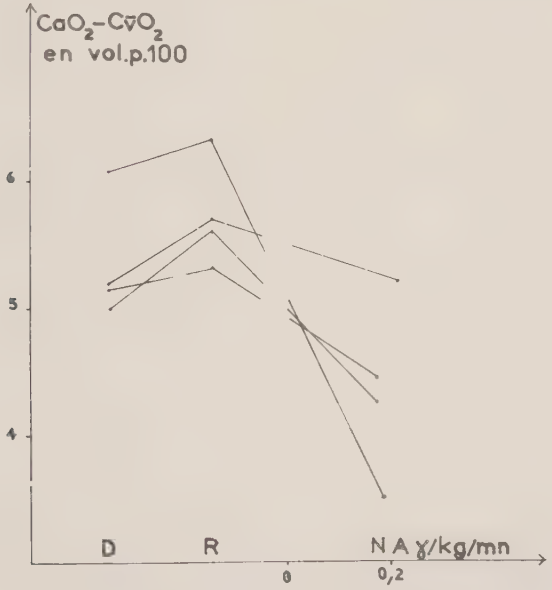


Figure 18: Effets de la Rachianesthésie puis de la Noradrénaline sur la consommation d'Oxygène (Groupe I)



Effets comparés sur la différence artério-veineuse en Oxygène.

- augmentation modérée de la consommation d'oxygène

- diminution de la différence artérioveineuse en oxygène

- élévation de l'index cardiaque

GROUPE II

A - Modifications hémodynamiques sous l'influence d'une rachianesthésie brutale chez des animaux très anesthésiés

1 - Pression artérielle

Pour ces 12 expériences, les pressions artérielles de départ s'étagent entre 75 et 130 mmHg, soit en moyenne 112 $\pm$ 17 mmHg. Sous l'influence d'une rachianesthésie brutale, la pression artérielle s'effondre, variant entre 25 et 50 mmHg, en moyenne 47 $\pm$ 11 mmHg. L'abaissement moyen de pression est dans ce cas de - 58 $\pm$ 12 p. 100 (cf. tableau 26).

2 - Fréquence cardiaque

Dans toutes les expériences nous notons un ralentissement du pouls qui se situe après rachianesthésie entre 80 et 110, bien que les fréquences cardiaques de départ soient souvent à 140 - 150.

3 - Consommation d'oxygène

Dans les conditions de départ la consommation d'oxygène varie entre 116,7 et 199 cm^3, soit en moyenne pour ces 12 chiens 157 $\pm$ 30 cm^3. Sous l'influence de la rachianesthésie nous constatons dans toutes les expériences une diminution de la $\dot{V}O_2$ qui est alors com-

prise entre 76,2 et 155,3, en moyenne 114 ± 23 cm^3. L'abaissement moyen de la consommation d'oxygène est de - 25 ± 13 p. 100 (cf. tableau 27).

4 - Différence artério-veineuse en oxygène

- Sous l'influence d'une rachianesthésie brutale nous observons dans tous les cas une baisse de la capacité sanguine en oxygène allant de - 1 à - 17 p. 100.

- La différence entre les saturations oxyhémoglobinées du sang artériel et du sang veineux mêlé augmente dans toutes ces expériences, cette variation se fait aux dépends de la saturation veineuse qui diminue de manière notable sous l'influence de la rachianesthésie.

- Dans toutes ces expériences la différence artérioveineuse en oxygène augmente d'une façon importante, excepté dans les expériences 216 et 217 où nous observons une augmentation modérée de CaO_2 - $C\bar{v}O_2$. Dans les conditions de départ la différence artério-veineuse en oxygène varie entre 3,87 et 6,46 Vol. p. 100, en moyenne 5,24 ± 0,83. Après rachianesthésie cette différence est située entre 4,61 et 10,82 Vol. p. 100, en moyenne 7,84 ± 1,86. Pour ces 12 chiens la variation moyenne de différence artérioveineuse en oxygène est de + 52 ± 40 p. 100 (voir tableau 28).

5 - Index cardiaque

Dans ces conditions expérimentales l'index cardiaque s'abaisse de manière importante. Au départ l'I.C. est compris entre 2,07 et 4,43, en moyenne 3,06 ± 0,76. Dans tous les cas après rachianesthésie l'index cardiaque diminue, il se situe alors entre 0,92 et 2,51 en moyenne 1,54 ± 0,48.

Animaux	Temps		p.100			perfusion
210	- 5'	125				
	70'	50	- 60			
	90'	105	- 16	+ 110	0,42	75 à 95
211	- 5'	110				
	20'	45	- 59			
	60'	120	+ 10	+ 167	0,41	30 à 35
212	- 5'	125				
	45'	35	- 72			
	90'	100	- 20	+ 186	0,3	60 à 95
	130'	170	+ 36	+ 386	3	95 à 135
213	- 5'	105				
	60"	40	- 62			
	80'	108	+ 2	+ 169	0,35	65 à 85
	120'	193	+ 83	+ 381	3	85 à 125
214	- 5'	115				
	60'	50	- 57			
	100'	115	0	+ 130	0,23	80 à 105
215	- 5'	130				
	20'	60	- 54			
	60'	125	- 4	+ 108	0,33	35 à 65
	90'	165	+ 27	+ 175	1,05	65 à 95

			p.100			perfusion
216	- 5'	75				
	50'	55	- 27			
	80'	85	+ 13	+ 55	0,85	60 à 85
	95'	140	+ 97	+ 155	5,3	85 à 100
217	- 5'	120				
	60'	40	- 67			
	90'	125	+ 4	+ 213	0,88	65 à 95
	100'	168	+ 40	+ 319	3,33	95 à 105
218	- 5'	80				
	20'	25	- 69			
	40'	80	0	+ 220	0,65	30 à 45
	50'	130	+ 63	+ 420	1,35	45 à 55
219	- 5'	110				
	20'	53	- 52			
	45'	120	+ 9	+ 129	0,74	30 à 50
220	- 5'	120				
	15'	65	- 46			
	45'	103	- 15	+ 58	0,85	25 à 50
221	- 5'	130				
	55'	45	- 65			
	90'	130	0	+ 189	3,6	75 à 95
	120"	205	+ 58	+ 356	5,2	95 à 125

Tableau 26 - Modifications de la pression artérielle chez les chiens rachianesthésiés : groupe II .

Chiens	Temps	$\dot{V}O_{2/m2}$	Variations p. 100		N.A.
210	- 5'	160			
	70'	110	- 31		
	90'	129	- 20	+ 17	0,42
211	- 5'	150			
	20'	132	- 12		
	60'	194	+ 30	+ 47	0,41
212	- 5'	159			
	45'	100	- 37		
	90'	159	+ 0	+ 59	0,3
	130'	245	+ 54	+ 144	3
213	- 5'	150			
	60'	101	- 33		
	80'	154	+ 2	+ 52	0,35
	120	238	+ 59	+ 135	3
214	- 5'	123			
	60'	110	- 11		
	100'	137	+ 11	+ 24	0,23
215	- 5'	199			
	20	155	- 22		
	60'	165	- 17	+ 6	0,33
	90'	209	+ 5	+ 35	1,05

Chiens	Temps	$\dot{V}O_{2/m2}$	Variations p. 100		N.A.
216	- 5'	117			
	50'	76	- 35		
	80'	139	+ 19	+ 82	0,85
	95'	158	+ 35	+ 107	5,3
217	- 5'	224			
	60'	116	- 48		
	90'	182	- 19	+ 58	0,88
	100'	229	+ 2	+ 98	3,33
218	- 5'	134			
	20'	84	- 37		
	40'	142	+ 6	+ 69	0,65
	50'	168	+ 26	+ 100	1,35
219	- 5'	171			
	20'	144	- 16		
	45'	200	+ 17	+ 39	0,74
220	- 5'	126			
	15'	105	- 17		
	45'	113	- 10	+ 8	0,85
221	- 5'	171			
	55'	139	- 19		
	90'	239	+ 39	+ 72	3,6
	120	307	+ 79	+ 121	5,2

Tableau 27 - Modifications de la consommation d'oxygène chez les chiens rachianesthésiés : Groupe II.

Chiens	Temps	Cap.02	Variations p. 100		$Ca_{02}-C\bar{v}_{02}$	Variations p. 100		N.A
210	- 5'	24,10			5,06			
	70'	21,97	- 9		8,57	+ 69		
	90'	26,02	+ 8	+ 18	7,55		- 12	0,42
211	- 5'	23,27			5,12			
	20'	23,27	0		10,12	+ 98		
	60'	28,11	+ 21	+ 21	6,74		- 33	0,41
212	- 5'	25			5,25			
	45'	23,27	- 7		10,82	+ 106		
	90'	27,25	+ 9	+ 17	6,13		- 43	0,3
	130'	25,29	+ 1	+ 9	5,69		- 47	3
213	- 5'	26,36			4,22			
	60'	23,43	- 11		8,90	+ 111		
	80'	28,36	+7	+ 21	4,96		- 44	0,35
	120'	28,17	+ 7	+ 20	4,79		- 46	3
214	- 5'	24,62			5,54			
	60	20,20	- 8		6,66	+ 20		
	100'	27,29	+ 11	+ 35	4,91		- 26	0,23
215	- 5'	22,12			5,86			
	20'	20,30	- 8		7,11	+ 21		
	60'	20,43	- 8	0	5,93		- 17	0,33
	90'	21,39	- 3	+ 5	5,35		- 25	1,05

Chiens	Temps	Cap.02	Variations p.100		$Ca_{02}-C\bar{v}02$	Variations p. 100		N.A.
216	- 5'	20,47			5,22			
	50'	20,02	- 2		5,0	- 4		
	80'	23,9	+ 17	+ 19	5,74		+ 15	0,85
	95'	22	+ 8		4,18		- 16	5,3
217	- 5'	19,60			5,19			
	60'	17,39	- 11		4,61	- 11		
	90'	22,79	+ 16	+ 31	3,87		- 16	0,88
	100'	22,54	+ 15	+ 30	2,82		- 39	3,33
218	- 5'	21,88			6,46			
	20'	19,67	- 5		9,74	+ 51		
	40'	22,15	- 1	+ 13	7,09		- 27	0,65
	50'	23,87	+ 9	+ 21	4,42		- 54	1,35
219	- 5'	20,75			5,50			
	20'	20,50	- 1		8,40	+ 53		
	45'	23,55	+ 13	+ 15	6,89		- 18	0,74
220	- 5'	24,53			5,64			
	15'	22,72	- 7		7,16	+ 27		
	45'	21,67	- 12	- 5	4,55		- 36	0,85
221	- 5'	24,16			3,87			
	55'	19,92	- 17		6,97	+ 80		
	90'	23,60	- 2	+ 19	4,60		- 34	3,6
	120'	22,65	- 6	+ 14	3,06		- 56	5,2

Tableau 28 - Modifications de la capacité sanguine en oxygène et de la différence artério veineuse chez les animaux rachianestésiés Groupe II.

Chiens	Temps	I.C.	Variations p. 100		N.A.
210	- 5'	3,16			
	70'	1,28	- 59		
	90'	1,71	- 46	+ 34	0,42
211	- 5'	2,92			
	20'	1,30	- 56		
	60'	2,91	- 0	+ 124	0,41
212	- 5'	3,02			
	45'	0,92	- 70		
	90'	2,59	- 14	+ 181	0,3
	130'	4,30	+ 42	+ 367	3
213	- 5'	3,57			
	60'	1,14	- 68		
	80'	3,10	- 13	172	0,35
	120'	4,98	+ 40	337	3
214	- 5'	2,22			
	60'	1,65	- [illegible]		
	100'	2,78	+ [illegible]	+ 68	0,23
215	- 5'	3,40			
	20'	2,19	- 36		
	60'	2,79	- 18	+ 27	[illegible]
	90	3,91	+ 15	+ 79	1,05

Chiens	Temps	I.C.	Variations p.100		N.A.
216	- 5'	2,24			
	60'	1,52	- 32		
	80'	3,42	+ 8	59	0,85
	95'	3,	+ 70	+150	5,3
217	- 5'	1,32			
	60'	4,51	- 42		
	90'	4,71	+ 9	+ 88	0,88
	100'	8,12	+ 88	+ 223	5,33
218	- 5'	2,07			
	20'	0,86	- 59		
	40'	2,04	- 1	+ 137	0,65
	50'	3,81	+ 84	+ 342	1,35
219	- 5'	3,12			
	20'	1,71	- 45		
	45'	2,90	- 7	+ 70	0,74
220	- 5'	2,23			
	15	1,46	- 35		
	45	2,48	+ 11	+ 70	0,85
221	- 5'	4,43			
	55'	1,99	- 55		
	90'	5,19	+ 17	+ 60	3,6
	120'	10,03	+126	+ 404	5,2

Tableau 29 - Modifications de l'index cardiaque chez les animaux rachianesthésiés : Groupe II.

Pour ces 12 expériences l'abaissement moyen d'index cardiaque est de - 49 ± 14 p. 100 (voir tableau 29).

Au total, dans ce groupe de 12 chiens, nous constatons que l'anesthésie spinale totale induite de manière brutale chez des animaux très anesthésiés a les effets hémodynamiques suivant :

- baisse importante de la pression artérielle (- 58 ± 12 p. 1001
- ralentissement du pouls
- diminution modérée de la consommation d'oxygène (- 25 ± 13 p. 100)
- augmentation importante de la différence artério-veineuse en oxygène (+ 52 ± 40 p. 100)
- abaissement important de l'index cardiaque (- 49 ± 14 p. 100)

B - Effets de la Noradrénaline chez les chiens soumis à une rachianesthésie brutale

Dans ce groupe d'expériences nous avons cherché à obtenir des niveaux tensionnels différents sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline, aussi les doses administrées ont-elles été assez variables :

- pour une première catégorie d'animaux : groupe II A (chiens 210 à 215) la pression artérielle atteint un niveau inférieur au niveau initial. Pour ces 6 chiens les doses de Noradrénaline administrées varient entre 0,23 et 0,42 γ /kg/mn, soit en moyenne 0,34 γ /kg/mn.
- pour une deuxième catégorie d'animaux : groupe II B (chiens 215 à 220) la pression artérielle est ramenée au niveau de départ ou très légèrement au-dessus. Dans ce nouveau lot de 6 chiens, les doses de Noradrénaline nécessaires sont com-

prises entre 0,65 et 1,05 γ /kg/mn, en moyenne 0,84 γ/kg/mn

- pour une troisième catégorie d'animaux : groupe II C (chiens 212 - 213 - 216 - 217 - 218 - 221) la pression artérielle atteint un niveau nettement supérieur au niveau de départ. Les doses de Noradrénaline administrées dans ce dernier groupe de 6 chiens sont variables, comprises entre 1,35 et 5,3 γ /kg/mn, la dose moyenne dans ce cas est de 3,26 γ

Groupe II A : (chiens 210 à 215)

Dans ce lot de 6 chiens, la pression artérielle sous Noradrénaline reste légèrement inférieure à la pression de départ (en moyenne 118 ± 9 initialement et 112 ± 9 après Nor-adrénaline).

1 - Modifications de la consommation d'oxygène

Sous l'influence de la Noradrénaline la consommation d'oxygène monte dans toutes ces expériences. La $\dot{V}O_2$ après rachianesthésie est en moyenne de 118 ± 20 cm^3, sous Noradrénaline elle est de 156 ± 21 cm^3 soit une élévation moyenne de 34 ± 20 %. Nous remarquons que cette consommation d'oxygène est identique à celle mesurée dans les conditions de départ : 157 ± 22 cm^3 (cf. figure n° 20).

2 - Modifications de la différence artérioveineuse en oxygène

Dans ces 6 expériences la différence artérioveineuse en oxygène diminue sous Noradrénaline. Après rachianesthésie la $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ moyenne est de 8,70 ± 1,49, sous l'influence de la Noradrénaline elle est de 6,04 ± 0,93 Vol. p. 100.

L'abaissement moyen est de - 29 ± 12 p. 100 mais nous notons que la différence artérioveineuse en oxygène reste, sous noradrénaline supérieure à la différence initiale (voir figure n° 20).

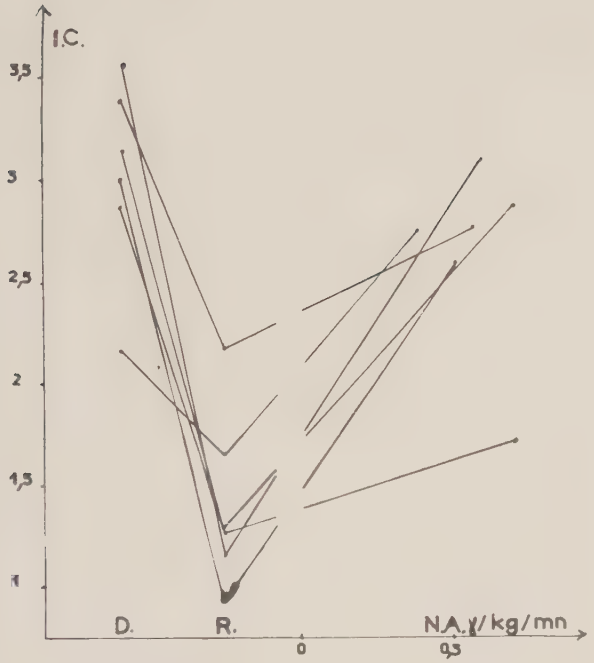
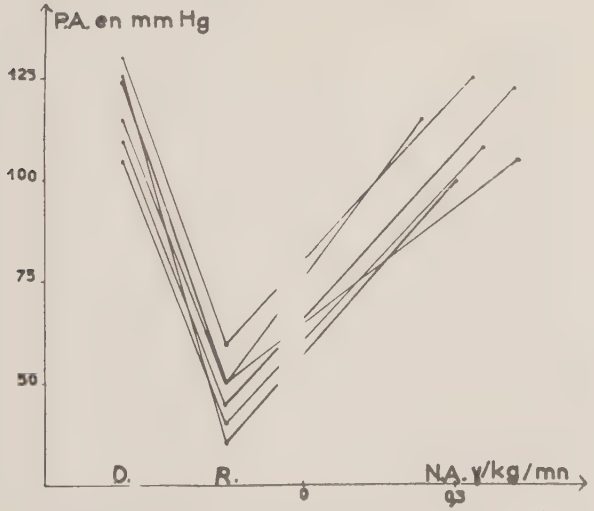


Figure 19 : Effets de la rachianesthésie puis de la Nor-adrénaline sur l'index cardiaque (Groupe II A)



Effets comparés sur la pression artérielle (Groupe II A)

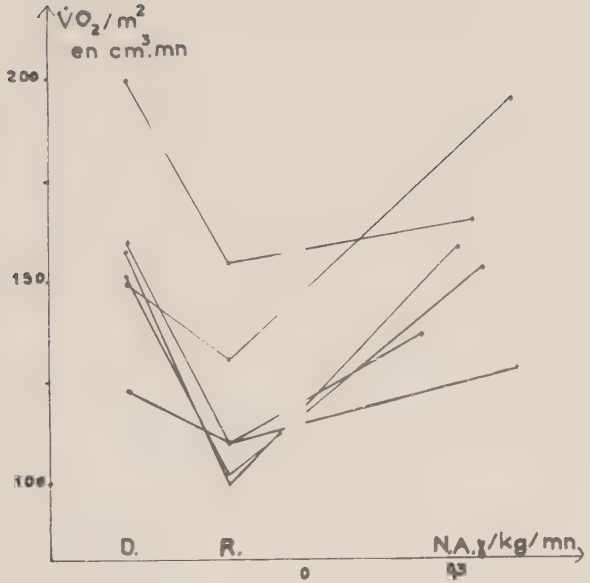
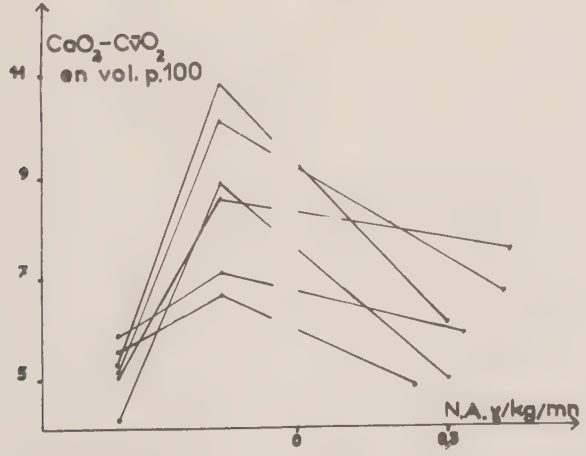


Figure 20 : Effets de la rachianesthésie puis de la Nor-adrénaline sur la consommation d'oxygène (Groupe II A)



Effets comparés sur la différence artério-veineuse

3 - Modifications de l'index cardiaque

Dans tous les cas l'index cardiaque remonte sous Noradrénaline. Après rachianesthésie l'index moyen est de 1,41 ± 0,41, sous Noradrénaline il s'élève à 2,65 ± 0,44 mais reste inférieur à l'index cardiaque initial : 3,05 ± 0,43.

Sur la figure n° 19 nous avons représenté l'évolution de l'index cardiaque dans ces 6 expériences sous l'influence de la rachianesthésie puis sous Noradrénaline. Sur la même figure sont également représentées les modifications de la pression artérielle.

Au total, dans ce lot de 6 chiens où la pression artérielle a été remontée à un niveau voisin mais légèrement inférieur au niveau initial par une perfusion de Noradrénaline à dose faible (0,34 γ /kg/mn), nous constatons que :

- la consommation d'oxygène revient à son niveau initial

- la différence artérioveineuse en oxygène reste plus élevée que dans les conditions de départ

- l'index cardiaque croit, mais demeure inférieur à l'index initial.

Groupe II B (chiens 215 à 220)

Dans ce lot de 6 chiens nous avons cherché à faire remonter la P.A. à un chiffre au moins égal au niveau de départ.

La pression artérielle moyenne initiale est de 106 ± 21 mmHg ; sous l'influence d'une dose moyenne de Noradrénaline (0,84 γ /kg/mn) nous avons une pression moyenne de 113 ± 28 mmHg.

1 - Modifications de la consommation d'oxygène

L'augmentation de la $\dot{V}O_2$ est retrouvée

dans tous les cas. La consommation d'oxygène moyenne après rachianesthésie est de 113 ± 29 cm^3, sous l'influence de la Noradrénaline elle s'élève à 164 ± 35 ; l'augmentation moyenne de $\dot{V}O_2$ est alors de + 49 ± 29 p. 100. La valeur moyenne de la consommation d'oxygène sous nor-adrénaline est très légèrement supérieure à la moyenne initiale 162 ± 40.

Les modifications de la $\dot{V}O_2$ son représentées sur la figure n° 21.

2 - Modifications de la différence artérioveineuse en oxygène

Dans 5 expériences la différence artérioveineuse en O_2 baisse sous l'influence de la Noradrénaline ; le chien 216 fait exception sa différence passant de 5,00 à 5,74 Vol. p. 100.

Mais en moyenne pour ces 6 expériences, la $CaO_2 - C\bar{v}O_2$, qui après rachianesthésie est de 7,00 ± 1,79 baisse à 5,58 ± 1,15, cette valeur moyenne étant très voisine de la moyenne initiale (5,64 ± 0,43) mais avec un écart-type plus grand (cf. figure n° 22).

3 - Modifications de l'index cardiaque

Nous notons dans ces 6 expériences une élévation importante de l'Index cardiaque. L'index moyen après rachianesthésie à 1,71 ± 0,53, monte sous Noradrénaline à 3,08 ± 0,92 soit une augmentation de + 84 ± 25 p. 100.

L'évolution de l'index cardiaque dans ces 6 expériences est représentée sur la figure n° 23 nous avons suivi l'évolution tensionnelle sur la fig. n° 24.

En résumé, dans ce second lot de 6 chiens rachianesthésiés, où la P.A. a été remontée à un niveau très légèrement supérieur au niveau initial, par une perfusion de Noradrénaline à dose moyenne (0,84 γ /kg/mn), nous observons :

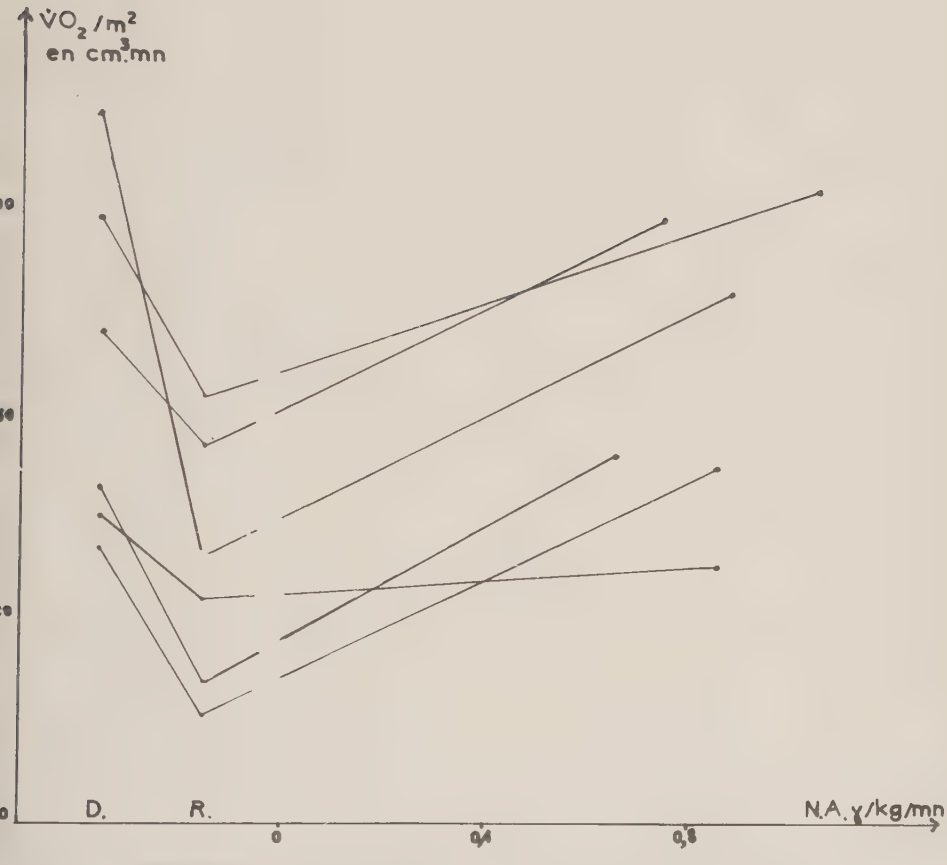


Figure 21 : Effets de la rachianesthésie et de la Nor-adrénaline sur la consommation d'oxygène (Groupe II B)

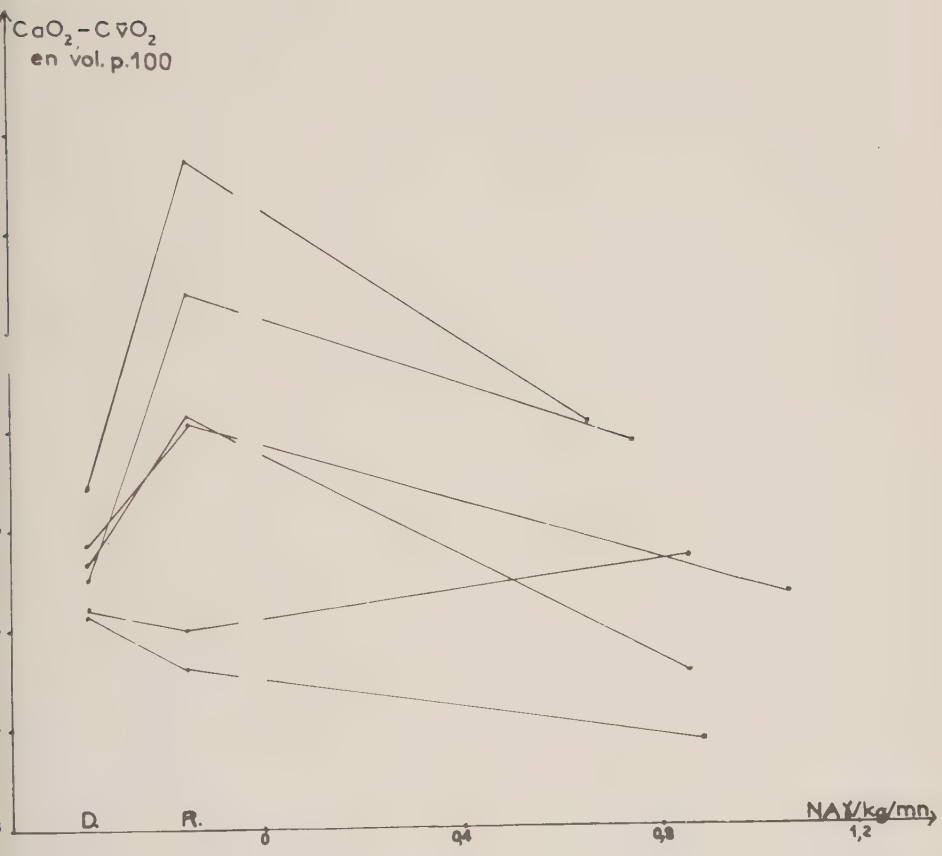


Figure 22 : Effets sur la différence artério-veineuse (groupe II B)

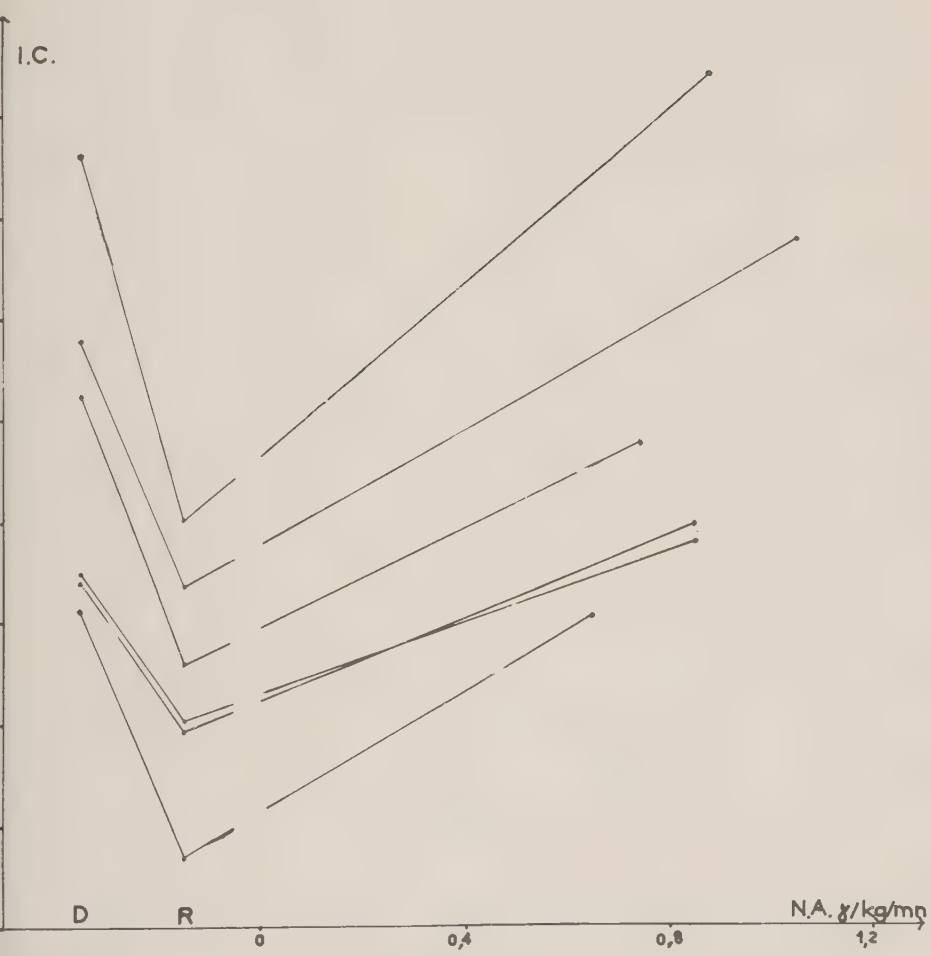


Figure 23 : Effets sur l'index cardiaque (Groupe II B)

Figure 24 : Effets sur la Pression artérielle (Groupe II B)

- une élévation de la consommation d'oxygène qui dépasse faiblement le niveau initial

- un retour de la différence artérioveineuse en oxygène au chiffre de départ

- une très discrète augmentation de l'index cardiaque par rapport à l'index initial.

Groupe II C (chiens 212 - 213 - 216 - 217 - 218 - 221)

Dans ce dernier lot de 6 chiens nous avons remonté la pression artérielle à des chiffres nettement plus élevés que les chiffres de départ (en moyenne 106 ± 21 dans les conditions de départ, et 155 ± 24 sous noradrénaline). Les doses de Noradrénaline nécessaires ont été plus élevées et assez variables : de 1,35 à 5,3 γ /kg/mn

1 - Modifications de la consommation d'oxygène

Dans toutes ces expériences la $\dot{V}O_2$ s'élève considérablement. Après rachianesthésie, la $\dot{V}O_2$ moyenne pour ces 6 chiens est de 103 ± 20, sous l'influence de la Noradrénaline, elle est de 213 ± 36 ce qui représente une élévation de 109 ± 24 p. 100. Il faut noter que la consommation d'oxygène sous Noradrénaline est, pour ce groupe de chiens, très nettement supérieure à la $\dot{V}O_2$ initiale 159 ± 34 cm^3 (cf. figure n° 25)

2 - Modifications de la différence artérioveineuse en oxygène

Dans ces 6 expériences nous observons une diminution importante de la différence artérioveineuse en oxygène. Après rachianesthésie la $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ moyenne pour ces 6 expériences est de 7,67 ± 2,36 Vol. p. 100, sous Noradrénaline elle s'abaisse à 4,42 ± 0,87 Vol. p. 100, soit une diminution moyenne de - 39 ± 12 p. 100. Il faut noter que la différence artérioveineuse en oxy-

gène, est dans ce cas sous Noradrénaline inférieure à la différence initiale : 5,04 ± 0,83 Vol. p. 100 (cf. figure n°26)

3 - Modifications de l'index cardiaque

Nous avons représenté pour ces 6 expériences les modifications de l'index cardiaque sur la figure n° 27 . Nous constatons dans tous les cas une augmentation très importante de l'index cardiaque. Toutefois nous remarquons que le chien 216 qui a reçu la plus forte dose de Noradrénaline (5,3 γ /kg/mn) est celui dont l'index s'est le moins élevé.

Pour ce groupe de chiens, l'index moyen après rachianesthésie est de 1,49 ± 0,60, sous Noradrénaline il s'élève à 5,03 ± 1,47, ce qui est très nettement supérieur à l'index cardiaque moyen de départ 3,27 ± 0,92.

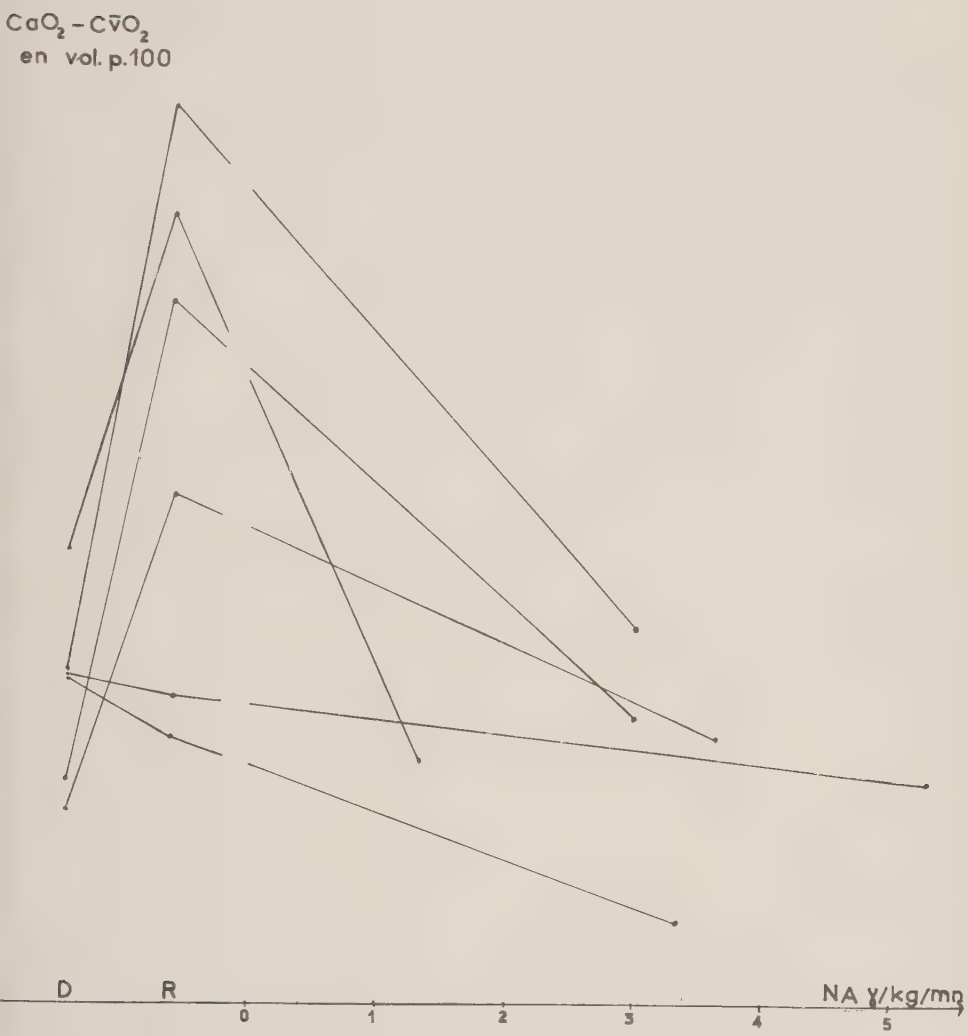
Au total, dans ce dernier lot de 6 chiens rachianesthésiés, où la P.A. a été remontée à un niveau nettement supérieur au niveau initial par de fortes doses de Noradrénaline (3,26 γ /kg/mn en moyenne) nous constatons que :

- la consommation d'oxygène augmente d'une manière importante, et devient très supérieure à la consommation initiale

- la différence artérioveineuse en oxygène s'abaisse pour devenir inférieure à la différence de départ

- l'index cardiaque augmente considérablement et dans tous les cas est très supérieur à l'index initial

Figure 25 : Effets de la rachianesthésie puis de la Nor-adrénaline sur la consommation d'oxygène (Groupe II C)



gure 26 : Effets sur la différence artério-veineuse en oxygène (Groupe II C)

I.C.

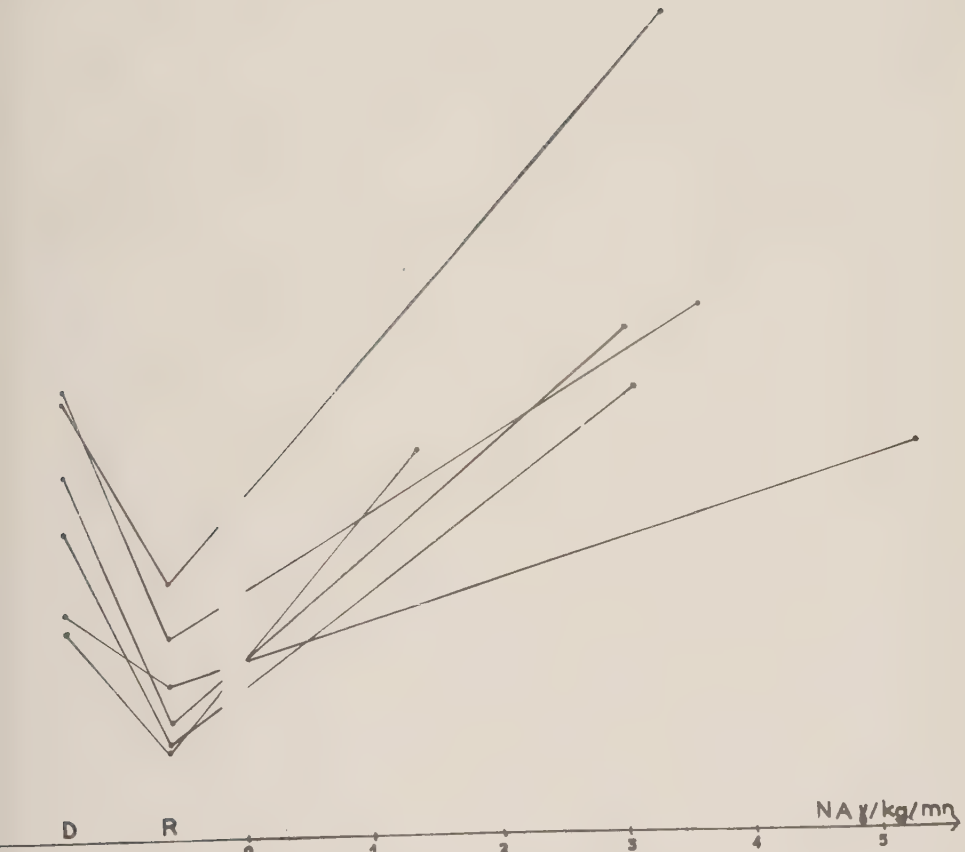


Figure 27 : Effets sur l'index cardiaque (Groupe II C)

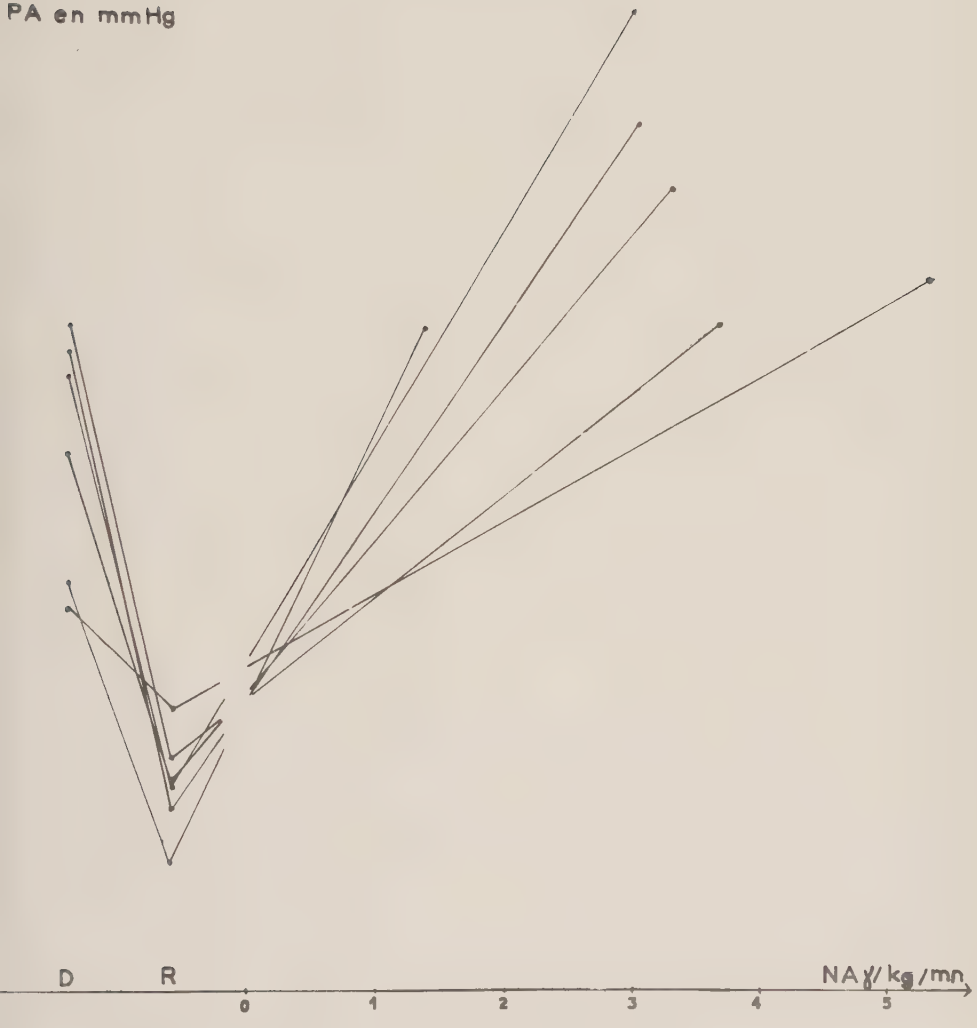


Figure 28 : Effets sur la pression artérielle (Groupe II C)

L'analyse statistique des résultats obtenus permet de dégager les conclusions suivantes :

Groupe I :

1 - Sous l'effet de la rachianesthésie (tableau 30), les valeurs de pression artérielle homogènes au départ, se dispersent. La consommation d'oxygène baisse modérément de manière homogène mais peu significative ($P < 0,25$). L'index cardiaque et la différence artérioveineuse en oxygène varient de manière, homogènes et significatives.

2 - La noradrénaline (tableau 31) élève la pression artérielle de manière homogène et significative ($p < 0,01$); de même la consommation d'oxygène augmente de manière homogène et significative. La différence artérioveineuse en oxygène baisse de manière non homogène mais assez significative ; cette diminution l'amène à un niveau significativement inférieur à la valeur de départ (tableau 32 - seuil de $t \# 0,10$). L'index cardiaque est augmenté de façon significative ($p < 0,05$) non seulement par rapport au niveau atteint pendant la rachianesthésie, mais aussi par rapport au niveau initial.

Groupe II :

1 - Si l'on considère l'action de la rachianesthésie (tableau 30) sur l'ensemble des animaux des trois sous-groupes, on constate que la baisse de pression artérielle n'est pas homogène mais hautement significative ($p < 0,001$). La consommation d'oxygène baisse de manière homogène et significative, tandis que la différence artério-veineuse en oxygène s'élève de manière importante mais devient très dispersée. De ce fait l'index se disperse légèrement mais sa baisse est néanmoins tout à fait significative (seuil de t : $p < 0,01$).

2 - Nous considèrerons l'effet de la Noradrénaline dans chaque sous-groupe (tableaux 34 et 35).

Groupe II A :

La pression artérielle s'élève de manière assez homogène et très significative, mais elle reste inférieure au niveau de pression de départ.

La consommation d'oxygène s'élève de manière très significative mais le niveau atteint n'est pas différent de celui de départ (seuil de t: p = 1).

La différence artérioveineuse en oxygène varie de manière peu homogène mais significative ; elle reste significativement supérieure à la différence de départ à un seuil de t : $p < 0,10$.

L'index cardiaque remonte de manière significative mais à un chiffre inférieur à l'index de départ ($p \# 0,20$).

Groupe II B :

La pression artérielle, assez dispersée après la rachianesthésie, s'élève de manière significative à un niveau très proche de celui de départ.

Dans ces conditions, la consommation d'oxygène s'élève de manière assez homogène et très significative, et rejoint un niveau égal à celui de départ.

La différence artérioveineuse en oxygène baisse de manière peu homogène mais significative ($p < 0,01$), sans que cette diminution l'amène à un niveau significativement différent de celui de départ.

L'index cardiaque remonte de manière homogène et significative, à un niveau légèrement supérieur à celui de départ (seuil de t : $p \# 0,10$).

Groupe II C :

L'élévation de pression artérielle est plus dispersée mais très significative et le niveau atteint est significativement supérieur au niveau de départ (seuil de t : $p < 0,01$).

	Groupe I 4 chiens.	Seuil de r	Seuil de t	Groupe II 12 chiens.	Seuil de r	Seuil de t
IC_0	2,30	$<0,01$	$=0,05$	3,06	$<0,05$	$<0,01$
IC_R	2,03			1,54		
PA_0	128	$=1$	$<0,01$	112	$>0,95$	$<0,001$
PA_R	85			47		
$(\dot{V}_{02})_0$	122	$=0,02$	$<0,25$	157	$<0,05$	$<0,01$
$(\dot{V}_{02})_R$	116			114		
$(A-\bar{v})_0$ *	5,36	$<0,05$	$<0,05$	5,24	$>0,99$	$<0,01$
$(A-\bar{v})_R$	5,73			7,84		

Tableau 30 - Seuils de signification des différences entre

- Moyennes de départ $(IC_0 - PA_0 - (\dot{V}_{02})_0 - (A-\bar{v})_0)$
- Moyennes après rachi-anesthésie $(IC_R - PA_R - (\dot{V}_{02})_R - (A-\bar{v})_R)$

pour les groupes I et II.

* $(A-\bar{v})_0 = (Ca_{02} - C_{\bar{v}}O_2)$

	Groupe I NA = 0,2 γ	Seuil de r	Seuil de t	Groupe II NA	Seuil de r	Seuil de t
IC_R	2,03	< 0,25	< 0,05	1,54	< 0,02	< 0,01
IC_{NA}	3,09			2,97		
PA_R	85	< 0,02	< 0,01	47	> 0,95	< 0,01
PA_{NA}	133			110		
$(\dot{V}_{O2})_R$	116	< 0,01	< 0,02	114	# 0,02	< 0,01
$(\dot{V}_{O2})_{NA}$	130			163		
$(A - \bar{v})_R$	5,73	# 0,50	# 0,05	7,84	# 0,01	< 0,01
$(A - \bar{v})_{NA}$	4,35			5,75		

Tableau 31 - Seuils de signification des différences entre

- Moyennes après rachianesthésie
- Moyennes sous Noradrénaline

$(IC_{NA} - PA_{NA} - (\dot{V}_{O2})_{NA} - (A - \bar{v})_{NA})$

pour les groupes I et II

	Groupe I NA = 02	Seuil de r	Seuil de t	Groupe II NA	Seuil de r	Seuil de t
IC_0 / IC_{NA}	2,30 / 3,09	$< 0,30$	$\neq 0,05$	3,06 / 2,97	$< 0,01$	$> 0,65$
PA_0 / PA_{NA}	128 / 133	$> 0,99$	$\neq 0,70$	112 / 110	$< 0,01$	$< 0,50$
$(\dot{V}_{02})_0$ / $(\dot{V}_{02})_{NA}$	122 / 130	$< 0,10$	$< 0,30$	157 / 163	$< 0,10$	$> 0,55$
$(A-\bar{v})_0$ / $(A-\bar{v})_{NA}$	5,36 / 4,35	$< 0,20$	$= 0,10$	5,24 / 5,75	$< 0,20$	$\neq 0,10$

Tableau 32 - Seuils de signification des différences entre

- moyennes de départ
- moyennes sous Noradrénaline

pour les groupes I et II.

	Groupe II A 6 chiens	Seuil de r	Seuil de t	Groupe II B 6 chiens	Seuil de r	Seuil de t	Groupe II C 6 chiens	Seuil de r	Seuil de t
IC_O	3,05	$\#0,99$	$<0,01$	2,90	$<0,01$	$<0,01$	3,28	$<0,05$	$<0,01$
IC_R	1,41			1,71			1,49		
PA_O	118	$<0,40$	$<0,001$	106	$<0,40$	$<0,01$	106	$\#0,99$	$<0,01$
PA_R	47			50			40		
$(\dot{V}_{O2})_O$	157	$<0,10$	$<0,01$	162	$<0,10$	$<0,01$	159	$<0,10$	$<0,01$
$(\dot{V}_{O2})_R$	118			113			103		
$(A-\bar{v})_O$	5,18	$\#0,50$	$<0,01$	5,64	$<0,02$	$\#0,05$	5,04	$>0,80$	$<0,05$
$(A-\bar{v})_R$	8,70			7,00			7,67		

Tableau 33 - Seuils de signification des différences entre

- Moyennes de départ
- Moyennes après rachianesthésie

pour les 3 catégories du groupe II.

	Groupe II A NA = 0,3 γ	Seuil de r	Seuil de t	Groupe II B NA = 0,8 γ	Seuil de r	Seuil de t	Groupe II C NA = 3,2 γ	Seuil de r	Seuil de t
IC_R / IC_{NA}	1,41 / 2,65	$>0,95$	$<0,01$	1,71 / 3,08	$<0,01$	$<0,01$	1,49 / 5,03	$<0,02$	$<0,01$
PA_R / PA_{NA}	47 / 112	$\#0,05$	$<0,001$	50 / 113	$<0,25$	$<0,01$	40 / 155	$=1$	$<0,001$
$(\dot{V}_{02})_R$ / $(\dot{V}_{02})_{NA}$	118 / 156	$<0,20$	$<0,01$	113 / 164	$<0,02$	$<0,01$	103 / 213	$<0,05$	$<0,001$
$(A-\bar{v})_R$ / $(A-\bar{v})_{NA}$	8,70 / 6;04	$<0,30$	$<0,01$	7 / 5,58	$<0,05$	$\#0,02$	7,67 / 4,42	$<0,05$	$<0,01$

Tableau 34 - Seuils de signification des différences entre

- Moyennes après rachianesthésie
- Moyennes sous Noradrénaline

pour les 3 catégories du groupe II.

	Groupe II A NA = 0,3 ‰	Seuil de t	Seuil de t	Groupe II B NA = 0,8 ‰	Seuil de r	Seuil de t	Groupe II C NA = 3, 2 ‰	Seuil de r	Seuil de t
IC_O	3,05	$> 0,99$	$\# 0,20$	2,90	$< 0,01$	$\# 0,10$	3,28	$< 0,02$	$< 0,01$
IC_{NA}	2,65			3,08			5,03		
PA_O	118	$> 0,99$	$< 0,30$	106	$< 0,20$	$= 0,30$	106	$< 0,50$	$< 0,01$
PA_{NA}	112			113			155		
$(\dot{V}_{O2})_O$	157	$> 0,95$	$= 1$	162	$< 0,05$	$> 0,80$	159	$\# 0,10$	$< 0,01$
$(\dot{V}_{O2})_{NA}$	156			164			213		
$(A - \bar{v})_O$	5,18	$> 0,99$	$< 0,10$	5,64	$\# 0,10$	$> 0,90$	5,04	$> 0,99$	$\# 0,20$
$(A - \bar{v})_{NA}$	6,04			5,58			4,42		

Tableau 35 : Seuils de signification des différences entre

- Moyennes de départ
- Moyennes sous Noradrénaline

pour les 3 catégories du Groupe II.

a consommation d'oxygène s'élève également de manière si-
ficative à un chiffre plus élevé que celui de départ
uil de t : $p < 0,01$)

a différence artério-veineuse en oxygène baisse de manière
homogène et significative au-dessous du chiffre de dé-
t ; mais elle est dispersée par rapport à ce dernier,
persion réalisée par la rachianesthésie (tableau 33). De
fait la différence artérioveineuse n'est significative-
t inférieure à la différence de départ qu'à un seuil de
$p \# 0,20$.

'index cardiaque augmente de manière homogène et signifi-
ive et atteint un niveau très significativement supérieur
niveau de départ (seuil de t : $p < 0,01$).

- DISCUSSION

A - Avant de discuter les résultats obtenus et rapportés dans ce chapitre, il est nécessaire de préciser l'action de telles rachi-anesthésies procaïniques sur le tonus vaso-constricteur sympathique. Il est généralement reconnu qu'à une paralysie médullaire motrice et sensitive correspond obligatoirement une paralysie de la moëlle végétative ; cette dernière semble même obtenue avec des doses de procaïne n'entrainant pas une paralysie motrice. Mais dans la plupart des expériences on a omis de préciser le degré de la paralysie sympathique obtenue : la baisse de pression artérielle, l'hypotension orthostatique sont les critères les plus fréquemment utilisés. Il a été rapporté dans un travail récent (80), des faits prouvant qu'une rachianesthésie médullaire entrainant une paralysie motrice incluant la respiration, c'est à dire intéressant la moëlle cervico-dorso-lombaire, paralyse totalement le tonus vasoconstricteur sympathique : dans ces conditions, l'excitabilité du bout central du vague, l'occlusion des carotides communes, l'excitation du nerf de Hering ou l'élévation de la $paCO_2$ ne provoquent plus la réponse cardiovasculaire caractéristique que l'on obtient chez l'animal anesthésié.

On est en droit de rapporter tous les résultats obtenus ici, à des animaux chez qui l'excitabilité des centres médullaires sympathiques est totalement abolie ; autrement dit, il s'agit d'une véritable "sympathectomie chimique" totale.

La discrimination entre les deux groupes d'animaux qui ont été étudiés, correspond aux faits suivants :

- Dans le groupe I, où la rachianesthésie a été pratiquée de manière progressive chez des animaux peu anesthésiés, les modifications hémodynamiques apparentes sont modestes en dépit de la suppression de toutes les régulations végétatives : le niveau de pression artérielle est assez peu abaissé (environ 90 mm de mercure) et le débit cardiaque peu modifié. Ces animaux bien qu'ayant perdu toute possibilité de compensation n'ont que très peu modifié leur équilibre cardio-circulatoire et en particulier ne présentent certainement pas de défaillance hémodynamique.

- Dans le groupe II où la rachianesthésie a été établie brutalement chez des animaux très anesthésiés, les modifications hémodynamiques sont très importantes : la pression artérielle et le débit cardiaque sont simultanément très diminués de telle sorte qu'à l'hypotension s'associe un effondrement hémodynamique.

En résumé le groupe I est représenté par des animaux à hémodynamique peu modifiée mais ayant perdu toute possibilité de régulation végétative, tandis que le groupe II est défini par des animaux présentant une hypotension aiguë, résultant de l'effondrement brutal du tonus vaso-constricteur sympathique.

Le degré de paralysie végétative est identique dans ces deux lots d'animaux mais leur état hémodynamique est très différent.

B - Corrélations entre l'index cardiaque et les différents paramètres

Nous envisagerons successivement les corréla-

I	O	r	R en %	r	R	r	NA en %	r	NA	r
I.C.	2,30 ± 0,48	4 Chiens	- 11% ± 7	4 Chiens	2,03 ± 0,31	4 Chiens	+52% ± 31	4 Chiens	3,09±0,78	4 Chiens
P.A.	128 ± 3	-0,0842	-33% ± 10	-0,6159	85 ± 13	-0,2137	+56% ± 10	-0,5556	133 ± 24	-0,1678
$\dot{V}_{O2}$	122 ± 22	P<0,01 0,9227	- 4% ± 8	P<0,01 0,9257	116 ± 18	P<0,01 0,9512	+11 % ± 5	0,3493	130 ± 22	P≠0,02 0,8747
$Ca_{O2}-\bar{C}v_{O2}$	5,36 ± 0,41	-0,3301	+ 7% ± 4	-0,1729	5,73 ± 0,36	-0,0660	-24 % ±13	P<0,01 -0,9745	4,35±0,61	P≠0,05 -0,8023

- Tableau 36 -

II	O	r	R en %	r	R	r	NA en %	r	NA	r
I.C.	3,06 ± 0,76	12 Chiens	-49% ± 14	12 Chiens	1,54 ± 0,48	12 Chiens	+99% ± 51	12 Chiens	2,97±0,96	12 Chiens
P.A.	112 ± 17	P<0,05 0,5817	-58% ± 12	P<0,02 0,6564	47 ± 11	0,4173	+144% ±53	P<0,01 0,6879	110± 15	P<0,01 0,6791
$\dot{V}_{O2}$	157 ± 30	P<0,01 0,7107	-25% ± 13	0,4010	114 ± 23	0,4283	+ 44% ±25	P<0,05 0,6082	163± 34	P<0,01 0,7680
$Ca_{O2}-C\bar{v}_{O2}$	5,24 ± 0,53	P<0,05 -0,5695	+52% ± 40	P<0,01 -0,8593	7,84 ± 1,86	P<0,01 0,7716	- 24% ±16	P<0,01 0,6944	5,75±1,12	P<0,01 -0,7031

- Tableau 37 -

Tableau 36 - Seuils de signification des coefficients de correlation "r" entre l'index cardiaque et les autres variables chez les chiens rachianesthésiés du groupe I.

- dans la colonne O : moyennes de départ ± écart type
- dans la colonne R % : moyennes des variations en % des chiffres de départ ± écart type
- dans la colonne R : moyennes après rachi ± écart type
- dans la colonne NA % : moyennes des variations en % des chiffres après rachi ± écart type
- dans la colonne NA : moyennes sous nor adrénaline ± écart type.

Tableau 37 - Seuils de signification des coefficients de corrélation "r" entre l'index cardiaque et les autres variables, pour l'ensemble des chiens rachi-anesthésiés du groupe II.

37 A : groupe II A

37 B : groupe II B

37 C : groupe II C

tions concernant chaque groupe d'animaux rachi-anesthésiés.

1 - Groupe I

Les résultats sont figurés sur le tableau n° 36.

Sous l'effet de la rachi-anesthésie, les variations d'index restent en corrélation avec celles de la $\dot{V}O_2$ à un seuil très significatif ($p < 0,01$). Par contre il y a indépendance entre variations d'index et de différence artério-veineuse ; cependant la diminution de cette dernière étant homogène et significative, une ébauche de corrélation inverse est esquissée. Enfin, il n'existe pas de corrélation entre pression artérielle et index cardiaque.

Sous l'effet de la nor-adrénaline, les corrélations liées des valeurs absolues entre index cardiaque et consommation d'oxygène d'une part et différence artérioveineuse en oxygène d'autre part, sont significatives. Les variations de la pression artérielle et de l'index cardiaque, exprimées en pourcentage, ne montrent pas de corrélation significative.

2 - Groupe II

Les résultats figurés sur le tableau n° 37, concernent l'ensemble des 12 animaux ayant subi une rachi-anesthésie brutale ; les tableaux 37 A, 37 B, 37 C correspondent aux 3 sous-groupes.

Les effets de la rachianesthésie sont exposés pour l'ensemble des 12 chiens ; quand un des échantillons de 6 chiens se comporte de manière un peu différente, cette particularité est signalée. Notons cependant qu'il s'agit toujours de différences minimes, affectant

surtout l'homogénéité des distributions et non la signification des variations. Les variations d'index en pourcentage après rachianesthésie sont indépendantes de la consommation d'oxygène (sauf pour le groupe II A) ; par contre elles sont en corrélation inverse avec celles de la différence artérioveineuse en oxygène à un seuil de r satisfaisant ($p < 0,01$). Après rachianesthésie, il existe une corrélation entre les pourcentages de variations de la pression artérielle et celles de l'index cardiaque.

Si l'on considère les effets de la noradrénaline à des doses successivement croissantes on constate :

a - Pour les doses les plus faibles (tableau 37 A), la corrélation entre valeurs absolues d'index cardiaque et de consommation d'oxygène est médiocre ($p \# 0,20$) tandis que celle unissant index et différence artérioveineuse en oxygène est plus significative ($p < 0,05$).

Par contre, en pourcentage, les variations d'index et de $\dot{V}O_2$ d'une part, d'index et de $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ d'autre part, sont très corrélatives.

b - Pour les doses moyennes (tableau 37 B) : il existe une corrélation ($p < 0,10$) entre l'index et ses deux paramètres, en valeurs absolues ; mais il n'y a plus de corrélation entre variations en pourcentage d'index et de $\dot{V}O_2$.

La corrélation totale entre pression artérielle et index cardiaque est significative à un seuil de r : $p < 0,05$, qu'il s'agisse des valeurs absolues ou des variations en pourcentage.

c - Pour les doses fortes (tableau 37 C), l'expression des variations en pourcentage

II_A	O	r	R en %	r	R	r	NA en % 0,34	r	NA 0,34	r
I.C	3,05±0,43	6 Chiens	-53% ±16	6 Chiens	1,41±0,41	6 Chiens	+101%±62	6 Chiens	2,65±0,44	6 Chiens
P.A	118 ± 9	0,0660	-61% ± 6	P<0,05 0,7564	47 ± 8	P<0,01 0,9383	+145%±30	P<0,01 0,9783	112 ± 9	0,4118
$\dot{V}_{O2}$	157 ± 22	P≠0,05 0,7084	-24% ±10	P<0,05 0,7593	118 ± 20	P<0,02 0,8266	+34% ±20	P<0,01 0,9800	156±21	0,6034
$Ca_{O2}-C\bar{v}_{O2}$	5,18±0,51	-0,4342	+71% ±38	P<0,01 -0,9450	8,70±1,49	P<0,02 -0,8102	-29% ±12	P<0,01 0,9787	6,04±0,93	P<0,05 -0,7362

Tableau 37 A.

II_B	0	r	R en %	r	R	r	NA en % 0,84	r	N.A 0,84	r
I.C.	2,90±0,81	6 Chiens	-42% ± 9	6 Chiens	1,71±0,53	6 Chiens	+84% ±25	6 Chiens	3,08±0,92	6 Chiens
P.A.	106 ± 21	P<0,10 0,6555	-53% ±14	P<0,05 0,7570	50 ± 14	0,3095	+142% ±7	P<0,05 0,7620	113 ± 28	P<0,05 0,7495
$\dot{V}_{02}$	162 ± 40	P<0,01 0,9709	-29% ±12	0,2756	113 ± 29	P≠0,10 0,6127	+49% ±24	0,2848	164 ± 35	P<0,10 0,6613
$Ca_{02}-C\bar{v}_{02}$	5,64±0,43	-0,4616	+23% ±24	P≠0,10 -0,6230	7,00±1,79	P<0,10 -0,6750	-18% ±16	P≠0,10 0,6174	5,58±1,15	P<0,10 -0,6588

Tableau 37 B.

II_C	0	r	R en %	r	R	r	NA en % 3,26	r	N.A 3,26	r
I.C.	3,27±0,92	6 Chiens	-54% ±14	6 Chiens	1,49±0,60	6 Chiens	+263%±89	6 Chiens	5,03±1,47	6 Chiens
P.A.	106 ± 21	P<0,01 0,8467	-60% ±15	P<0,05 0,7350	40 ± 9	0,4670	+308%±101	P<0,01 0,9510	155 ± 24	0,3321
$\dot{V}_{O2}$	159 ± 34	P<0,02 0,8190	-35% ± 9	0,2273	103 ± 20	0,6077	+109%±24	P<0,05 0,7286	213 ± 36	0,5367
$Ca_{O2}-C\bar{v}_{O2}$	5,04±0,83	P<0,05 -0,7356	+56% ± 49	P<0,01 -0,9319	7,67±2,36	P<0,01 -0,8468	- 39%±12	P<0,01 -0,8677	4,42±0,87	P<0,05 -0,7347

Tableau 37 C

montre que les variations de l'index sont liées à celles de la consommation d'oxygène (seuil de r : $p < 0,05$), tandis que les modifications d'index suivent encore plus fidèlement celles de la différence artério veineuse ; la corrélation inverse qui les unit est significative au seuil de r : $p < 0,01$.

Au total on peut affirmer que les résultats obtenus chez les animaux rachianesthésiés se singularisent par rapport à ceux obtenus chez les animaux vagotomisés et surtout chez les animaux témoins. Nous en préciserons certains points au cours de l'essai d'interprétation des résultats obtenus que nous allons maintenant exposer.

C - Essai d'interprétation

Il faut se rappeler que les animaux ayant subi une rachi-anesthésie spinale totale présentent une paralysie de toute la moëlle végétative, c'est dire qu'ils ont perdu tout moyen de compensations vasomotrices lors de modifications hémodynamiques.

En effet dans les conditions d'inhibition de la moëlle sympathique, l'activité des baro-récepteurs sinocarotidiens et cardioaortique est annulée lorsque se modifie la pression artérielle. Si la voie afférente des réflexes cardio et vaso-modérateurs peut toujours s'exprimer par les nerfs de Cyon-Hering et de Ludwig projetant leurs influx au niveau du bulbe, la voie efférente de ces réflexes est en grande partie médullaire. On voit ainsi que le tonus vasomoteur sympathique périphérique ne pourra pas être mis en jeu chaque fois que la pression endosinusale va monter ou diminuer. Une autre partie des réflexes modérateurs s'exprime par voie vagale et nous avons vu que la bradycardie qui accompagne l'hypertension noradrénalinique s'inscrit dans le cadre de ces réflexes. Dans nos conditions expérimentales ces réflexes vagaux sont également supprimés, puisque les injections importantes de procaïne et la

mise de l'animal en position déclive ont permis une inondation du 4ème ventricule. On est donc en droit d'assurer que toute régulation vasomotrice est impossible chez de tels animaux qui se présentent comme médullectomisés simultanément.

On peut prétendre alors que les animaux du groupe I de ce lot d'animaux rachianesthésiés ont permis de préciser l'action hémodynamique de la nor-adrénaline sur un animal dépourvu de toute possibilité de compensation vasomotrice mais ayant conservé une hémodynamique peu perturbée puisque le débit cardiaque n'est qu'assez peu modifié : on constate dans ces conditions que les corrélations liées entre index et consommation d'oxygène d'une part, et index différence artério-veineuse d'autre part sont significatives.

La remarque que l'on peut faire est que les doses de noradrénaline utilisées pour remonter la pression artérielle dans ce groupe d'animaux sont très faibles ; or nous avons pu constater précédemment que l'homogénéité et la signification des résultats étaient meilleures aux faibles qu'aux fortes doses de nor-adrénaline.

Les animaux du groupe II de ce lot précisent l'action hémodynamique de la nor-adrénaline sur des chiens dépourvus de toute régulation vasomotrice périphérique mais présentant par ailleurs un effondrement hémodynamique puisque le débit cardiaque et la pression artérielle sont toujours très abaissés. Dans ces conditions lorsqu'on utilise de fortes doses de nor-adrénaline (groupe II C) on est capable de rehausser la pression artérielle à un niveau supérieur à celui de départ et on constate que simultanément l'index cardiaque atteint également des valeurs qui sont plus élevées que celles de départ. Il apparaît alors une corrélation pression-index très significative alors que cette fois les doses de noradrénaline sont très importantes. Par ailleurs les corrélations des pourcentages de variations entre index et consommation d'oxygène, et index et différence artérioveineuse en oxygène sont également significatives. Dans ce groupe d'expériences il est hors de doute que l'on précise l'action de la no-

radrénaline au cours d'une hypotension sévère par inhibition du tonus vasoconstricteur, et du fait de l'impossibilité de la mise en jeu des zones baro-sensibles périphériques, on voit que cette drogue possède une puissante action sur l'hémodynamique : à la remontée de pression artérielle correspond une augmentation, non pas de la résistance périphérique, mais une hausse de débit. Ce type d'expérience est particulièrement précieux pour interpréter l'action de la noradrénaline comme analeptique cardiovasculaire, mais il permet aussi de montrer le rôle des baro-récepteurs responsables de l'hétérogénéité des résultats obtenus chez les animaux témoins. C'est dire aussi les erreurs commises lorsqu'on a voulu interpréter l'action hémodynamique et les possibilités thérapeutiques de la nor-adrénaline en se basant sur les seules constatations pharmacologiques pratiquées sur le chien anesthésié.

IV - CONCLUSIONS

Les modifications hémodynamiques de la noradrénaline chez le chien ayant subi une rachianesthésie médullaire totale, peuvent être résumées et interprétées de la manière suivante :

1 - La rachianesthésie a été réalisée dans tous les cas par des injections répétées de procaïne à 4 p. 100, mais elle est effectuée selon deux techniques:

- dans un premier groupe, elle a été pratiquée lentement chez des animaux peu anesthésiés, de telle sorte que la paralysie végétative ne s' accompagne que de faibles variations hémodynamiques

- dans un second groupe elle a été réalisée brutalement chez des animaux très anesthésiés de telle sorte qu'il est réalisé une hypotension avec effondrement du débit cardiaque et inhibition du tonus vaso-constricteur sympathique.

2 - Les animaux du premier groupe présentent après rachi-anesthésie les caractéristiques hémodynamiques suivantes :

- baisse modérée de la pression artérielle avec ralentissement du pouls

- diminution faible de l'index cardiaque avec augmentation modérée de la différence artérioveineuse en oxygène et abaissement très discret de la consommation d'oxygène.

Une perfusion continue de nor-adrénaline est administrée afin de rétablir la pression artérielle à son niveau initial ; on constate que la dose de nor-adrénaline nécessaire est faible (0,185 γ /kg par mn).

A cette remontée de la pression artérielle correspond :

- une augmentation très modérée de la $\dot{V}O_2$

- une diminution de la différence artérioveineuse en oxygène

- une élévation de l'index cardiaque qui se situe à des valeurs supérieures à celles de départ.

3 - Les animaux du second groupe présentent après rachi-anesthésie les caractéristiques hémodynamiques suivantes :

- baisse importante de la pression artérielle avec ralentissement du pouls

- diminution modérée de la consommation d'oxygène

- abaissement important de l'index cardiaque avec augmentation importante de la différence artérioveineuse en oxygène.

Les effets de la noradrénaline ont été étudiés en rétablissant trois niveaux tensionnels différents :

a - Pour une première catégorie la pression artérielle reste à un niveau inférieur à celui de départ ; les doses de nor-adrénaline nécessaires oscillent entre 0,23 et 0,42 γ/kg par mn. Dans ces conditions on assiste à une remontée de l'index cardiaque qui reste cependant toujours inférieur à l'index de départ.

b - Pour une seconde catégorie la pression artérielle atteint un niveau identique à celui de départ ; les doses de nor-adrénaline nécessaires sont en moyenne de 0,84 γ/kg/mn. L'augmentation d'index cardiaque est nette puisque celui-ci atteint des valeurs légèrement supérieures à celles de départ ; la consommation d'oxygène dépasse faiblement le niveau initial tandis que la différence artérioveineuse en oxygène revient à sa valeur de départ.

c - Pour une troisième catégorie, la pression artérielle atteint un niveau supérieur à celui de départ ; les doses de noradrénaline nécessaires ont été plus considérables et assez variables (de 1,35 à 5,3 γ/kg/mn). Dans ces conditions l'augmentation d'index cardiaque est considérable et ce dernier atteint des valeurs nettement supérieures à celles de départ, tandis que la consommation d'oxygène croit et que la différence artério veineuse en oxygène devient inférieure à la différence de départ.

4 - L'établissement des corrélations entre l'index cardiaque et les différents paramètres étudiés, montre les faits suivants :

- il existe pour les 12 animaux du groupe II une corrélation significative entre les pourcentages de variations de la pression artérielle et de l'index cardiaque

- de même les relations index-consommation d'oxy-

gène, index-différence artérioveineuse en oxygène, sont très corrélatives exprimées en valeur absolue, ou encore en pourcentage de variation.

5 - Ces derniers résultats sont particulièrement importants car ils prouvent qu'en cas de paralysie du système nerveux végétatif, les effets hémodynamiques de la l-nor-adrénaline s'expriment pleinement : cette drogue augmente incontestablement le débit cardiaque en même temps que la pressiin artérielle. Il existe par ailleurs, une parfaite corrélation entre effets métaboliques, à savoir augmentation de consommation d'oxygène, et effets hémodynamiques c'est à dire augmentation de l'index cardiaque.

Les hypothèses émises à propos du rôle tampon des réflexes sino-carotidiens et cardio-aortiques au cours de l'hypertension noradrénalinique semblent parfaitement valables et les conclusions de ces dernières expériences confirment celles obtenues chez les animaux vagotomisés.

C H A P I T R E IV

MODIFICATIONS HEMODYNAMIQUES DE LA NORADRENALINE CHEZ LE CHIEN EN COLLAPSUS CARDIO-VASCULAIRE

I - MATERIEL ET TECHNIQUES :

Cette étude a été effectuée sur 10 chiens des deux sexes, de races et de poids variables (12 à 23 kilos)

Nous avons utilisé les techniques exposées aux chapitres précédents :

- l'anesthésie
- la mise en place des cathéters veineux périphérique et artériel et de la sonde cardiaque

Nous pratiquons une première détermination du débit cardiaque dès qu'un bon état d'équilibre est réalisé

Puis nous effectuons une rachi-anesthésie brutale, associant l'injection intra-rachidienne de 18 à 24 cm^3 de procaïne à 4 p. 100, à l'injection intra-veineuse de 2 ou 3 cm^3 d'hexobarbital sodique.

Dans tous les cas, la rachi-anesthésie est entretenue pendant une durée de 3 à 5 heures par injections intra-rachidiennes de 4 cm^3 de procaïne à 4 p. 100 toutes les demi-heures. De plus pour maintenir la pression artérielle à un niveau très bas pendant ce temps, dans 8 expériences nous avons injecté par voie veineuse quelques centimètres cubes (0,30 à 0,50) d'hexobarbital sodique

Dans deux cas à la rachi-anesthésie prolongée nous avons associé une hypoventilation (chiens 308 et 310)

Une seconde détermination du débit cardiaque est alors pratiquée. Puis la perfusion de noradrénaline (4 mg de l-noradrénaline base, par flacon de 500 cm^3 de sérum glucosé isotonique) est mise en route. Le débit de perfusion est réglé de telle sortes que dans un premier temps la pression artérielle est ramenée à un niveau proche de celui de départ, puis dans un deuxième temps à un niveau nettement supérieur.

II - RESULTATS

L'ensemble des résultats pour ces 10 expériences est rapporté dans le tableau général n° 38

Nous avons successivement envisagé :

- dans une première partie, les modifications hémodynamiques après rachi-anesthésie prolongée

- dans une seconde partie, l'effet de la noradrénaline sur ces animaux en collapsus cardio-vasculaire.

Il faut noter que, dans les calculs de moyennes, nous n'avons pas tenu compte des expériences 301 (où la rachi-anesthésie a été moins prolongée et la dose de noradrénaline non précisée) et 307 (où pour des raisons techniques expérimentales, nous n'avons pas pu effectuer la détermination de contrôle du débit cardiaque)

A - Modifications hémodynamiques sous l'influence d'une rachi-anesthésie prolongée chez des animaux très anesthésiés

1 - Pression artérielle

Dans les conditions de départ, les pression artérielles sont comprises entre 110 et 145 mm de mercure, soit en moyenne 121 $\pm$ 10 mm Hg.

Après rachi-anesthésie prolongée les pressions varient entre 20 et 80 mm Hg, en moyenne 48 ± 21 mm Hg

Nous remarquons que les pressions artérielles des chiens 308 et 310, pour lesquels l'hypoventilation a été associée à la rachi-anesthésie prolongée, sont nettement plus élevées que dans les autres expériences (respectivement 75 et 80 mm Hg)

La diminution moyenne de pression artérielle est - 60 ± 19 p. 100

2 - Fréquence cardiaque :

Dans tous les cas le pouls est ralenti sous l'influence de la rachi-anesthésie prolongée.

3 - Consommation d'oxygène :

Pour ces 8 expériences, la consommation d'oxygène au départ est comprise entre 123 et 207 cm^3 ; la $\dot{V}O_2$ moyenne est alors de 145 ± 31. Après rachi-anesthésie prolongée la consommation d'oxygène baisse dans tous les cas, elle s'étage alors entre 73 et 185 cm^3 soit en moyenne 101 ± 36 cm^3.

La diminution moyenne de $\dot{V}O_2$ est de - 31 ± 14 p. 100, nous remarquons encore que les chiens 308 et 310 n'ont que très peu diminué leur consommation d'oxygène (-11 et - 16 p. 100)

4 - Différence artério-veineuse en oxygène :

- En se reportant au tableau général n° 38 on constate que dans ces expériences la saturation oxyhémoglobinée artérielle est normale au départ (supérieure à 95 p. 100). Après rachi-anesthésie prolongée le sang artériel reste correctement oxygéné sauf dans l'expérience 303 où la saturation est à 87 p. 100. Par contre nous observons une diminution importante

de la saturation en oxygène du sang veineux mélé.

- Dans nos conditions expérimentales nous observons des modifications variables de la Capacité sanguine en oxygène. Dans les expériences 302 - 303 nous trouvons une augmentation importante de la capacité, pour les chiens 305 et 308 l'élévation de Cap O_2 est très discrète, enfin dans les autres expériences nous notons une baisse de capacité en oxygène.
- La différence artérioveineuse en oxygène (CaO_2 - $C\bar{v}O_2$), cependant évolue de manière plus homogène sous l'effet de la rachianesthésie prolongée. Dans ces 8 expériences nous constatons une augmentation importante de la différence artérioveineuse en oxygène et en moyenne elle passe de 4,45 $\pm$ 0,5 Vol. p. 100 au départ à 9,46 $\pm$ 2,6 Vol. p. 100 après rachianesthésie prolongée. L'accroissement moyen de la différence artérioveineuse en oxygène est de + 112 $\pm$ 49 p. 100

- Index cardiaque :

Les index de départ varient entre 2,24 et 4,60 soit en moyenne 3,30 $\pm$ 0,84. Sous l'influence d'une rachianesthésie brutale et prolongée nous constatons dans toutes les expériences une diminution importante de l'index cardiaque, qui est alors compris entre 0,52 et 2,51, soit en moyenne 1,23 $\pm$ 0,70.

La diminution moyenne d'index cardiaque pour ces 8 expériences est de - 64,5 $\pm$ 13,5 p. 100. Nous pouvons encore remarquer que dans les expériences 208 et 210 l'index a relativement peu baissé (- 45 et - 43 p. 100).

Au total, pour l'ensemble de ces expériences, nous constatons que la rachianesthésie brutale et prolongée a les effets suivants :

Chiens	Temps	P. A.	variations p 100		Nor-adré. γ/kg/mn	Durée perfusion
302	- 5'	110				
	210'	30	- 73			
	240'	110	0	+267	1,76	220 à 245
	285'	180	+ 64	+500	3,95	245 à 290
303	- 5'	125				
	150'	53	- 58			
	330'	33	- 74			
	360'	120	- 4	+269	0,74	335 à 365
	405'	155	+ 24	+377	2	365 à 410
304	- 5'	110				
	300'	65	- 41			
	330'	110	0	+ 69	0,45	305 à 335
	360'	190	+ 73	+192	3,83	335 à 365
305	- 5'	145				
	225'	40	- 72			
	260'	88	- 40	+120	0,77	240 à 265
	290'	93	- 36	+130	2,31	265 à 295
	340'	50	- 66		0	
306	- 5'	115				
	300'	38	- 67			
	330'	128	+ 11	+240	1	305 à 335
307	- 5'					
	210'	45				
	230'	105		+130	0,66	215 à 235
308	- 5'	115				
	180'	45	- 61			
	280'	75	- 35			
	310'	105	- 9	+ 40	0,23	295 à 315
	325'	135	+ 17	+ 80	1,25	315 à 330
309	- 5'	125				
	180'	20	- 84			
	210'	80	- 36	+300	1,83	190 à 215
	320'	95	- 24	+375	1,92	215 à 325
310	- 5'	120				
	330'	80	- 33			
	360'	110	- 9	+37,5	0,37	340 à 365

TABLEAU 39 : Modifications de la pression artérielle après collapsus et sous noradrénaline.-

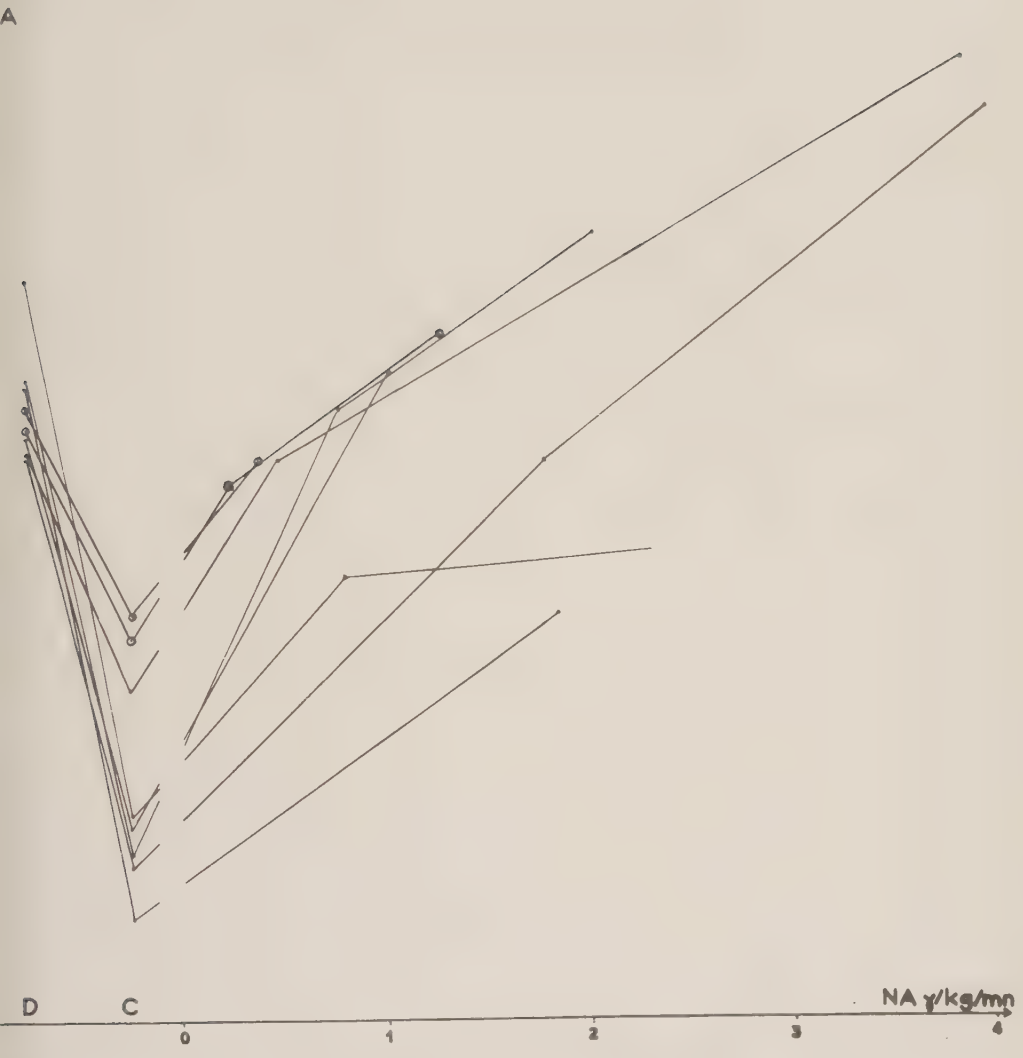


Figure 29: Effets du Collapsus (C) puis de la Noradréneline sur la Pression Artérielle.

- baisse très importante de la pression artérielle

- diminution de la consommation d'oxygène

- accroissement considérable de la différence artério-veineuse en oxygène.

- effondrement de l'index cardiaque.

B - Effet de la noradrénaline sur ces chiens en collapsus :

Dans toutes ces expériences nous avons cherché à remonter la pression artérielle à son niveau de départ ; les doses nécessaires à l'obtention de ce résultat ont été variables (de 0,37 à 1,83 γ/kg/mn) ; et dans les expériences 305 et 309 la pression est restée abaissée. Pour l'ensemble de ces 8 chiens, nous avons après perfusion de Noradrénaline une pression moyenne de 110 ± 17 mm Hg, alors qu'initialement elle était de 121 ± 10 mm Hg.

Dans 5 expériences nous avons essayé d'élever la pression artérielle à un niveau supérieur à celui de départ, en administrant des doses plus importantes de noradrénaline. Pour les chiens 302 - 303 - 304, la pression s'est élevée respectivement à 180 - 155 et 190 mm Hg pour des doses variant de 2 à 4 γ/kg/mn. Dans les expériences 305 et 309, la pression n'est pas remontée au niveau initial malgré des doses de Noradrénaline voisines de 2 γ/kg/mn.

Les modifications de pression artérielle après collapsus et sous Noradrénaline sont rassemblées dans le tableau n° 39. Sur la figure n° 29 nous avons représenté les valeurs de l'index cardiaque dans les conditions de départ, puis lors du collapsus enfin sous l'influence de la Noradrénaline. Nous allons successivement étudier les modifications de

- la consommation d'oxygène

- la différence artério-veineuse en oxygène

- l'index cardiaque

correspondant à un retour de la pression artérielle sensiblement égal à son niveau de départ, puis à une élévation plus importante de la pression.

1 - Modifications de la consommation d'oxygène

Nous avons rassemblé dans le tableau n° 40 les modifications de la $\dot{V}O_2$ (rapportée au mètre carré) après rachi-anesthésie prolongée et sous différentes doses de Noradrénaline. Nous constatons que la consommation d'oxygène, abaissée notablement par la rachi-anesthésie prolongée, s'élève toujours sous l'influence d'une perfusion de Noradrénaline.

- Pour un retour de la pression artérielle à un niveau voisin du niveau initial, la consommation d'oxygène moyenne pour ces 8 expériences, passe de 101 $\pm$ 36 cm^3 à 148 $\pm$ 39 cm^3. Il faut tout d'abord remarquer que ce chiffre est sensiblement le même que celui de la $\dot{V}O_2$ initiale. L'augmentation moyenne de la consommation d'oxygène, pour ces 8 expériences, est de + 52 $\pm$ 27 p. 100, mais il faut noter que les chiens 308 et 310 n'ont une élévation de $\dot{V}O_2$ que de + 21 et + 7 p.100 respectivement.

- Pour une élévation de pression artérielle supérieure au niveau de pression initiale, et correspondant à l'administration de doses plus élevées de Noradrénaline, nous constatons dans 2 cas (chiens 302 - 304) un nouvel accroissement de la $\dot{V}O_2$, proportionnelle à la dose. Dans l'expérience 303 la consommation d'oxygène qui avait augmenté de manière importante pour 0,74 γ baisse légèrement pour une dose de 2 γ /kg/mn.

Par contre, chez les chiens 305 et 309 où

Chiens	Temps	$\dot{V}O_2/m^2$	Variations p 100		Nor-Adré. γ/kg/mn
302	- 5'	119			
	210'	73	-39		
	240'	125	+ 5	+71	1,76
	285'	159	+34	+78	3,95
303	- 5'	154			
	150'	138	-10		
	330'	94	-39		
	360'	150	- 3	+59	0,74
	405'	145	- 6	+53	2
304	- 5'	177			
	300'	110	-38		
	330'	160	-10	+46	0,45
	360'	202	+14	+84	3,83
305	- 5'	123			
	225'	55	-55		
	260'	85	-31	+54	0,77
	290'	117	- 5	+112	2,31
	340'	84	-31	+53	0
306	- 5'	108			
	300'	93	-15		
	330'	145	+33	+56	1
307	- 5'				
	210'	127			
	230'	160		+26	0,66
308	- 5'	207			
	280'	185	-11		
	310'	198	- 4	+ 7	0,23
	325'	223	+ 8	+21	1,25
309	- 5'	139			
	180'	89	-36		
	210'	179	+29	+102	1,83
	320'	254	+82	+185	1,92
310	- 5'	129			
	330'	108	-16		
	360'	116	-10	+ 7	0,37

TABLEAU 40 : Modifications de la consommation d'oxygène après collapsus et sous Noradrénaline.-

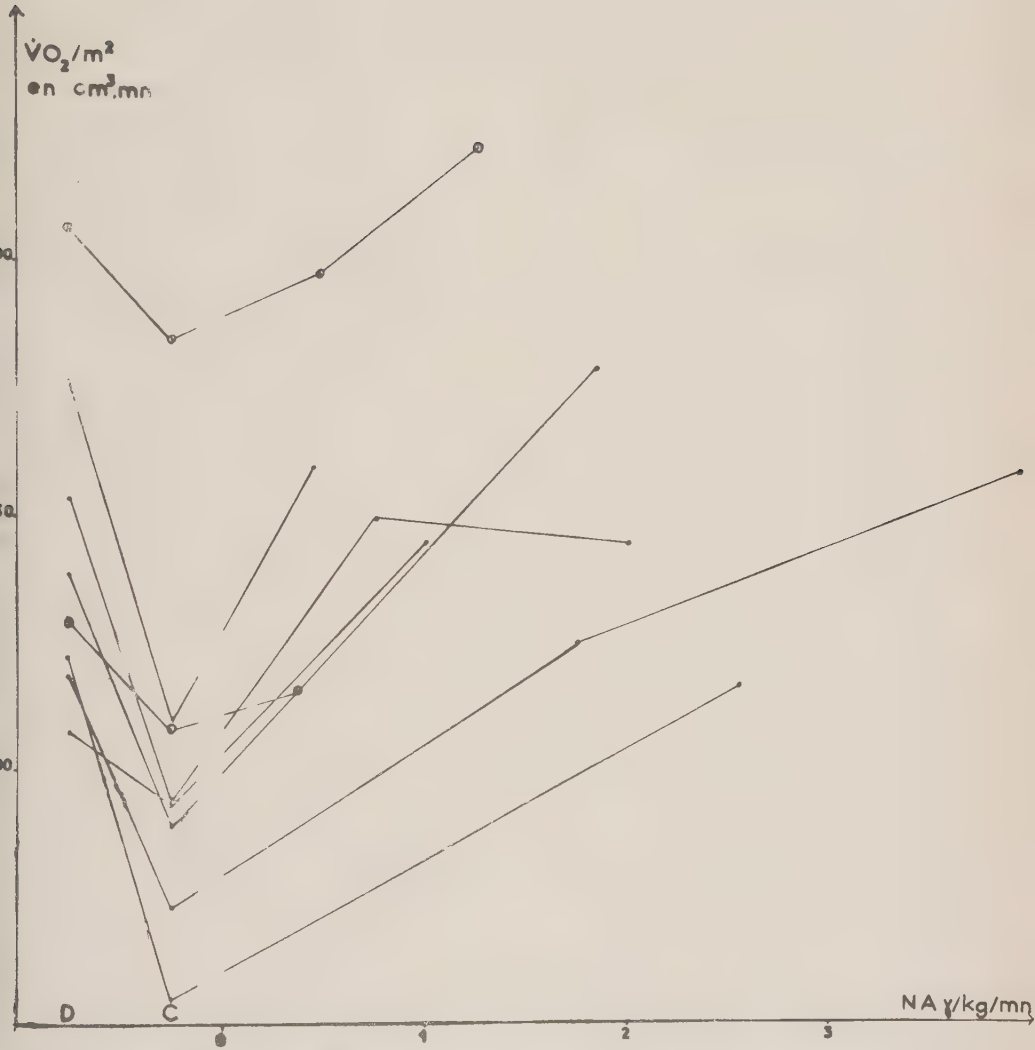


Figure 30 : Effets du collapsus puis de la Nor-adrénaline sur la consommation d'oxygène

la pression artérielle n'atteint pas la valeur initiale malgré des doses fortes de Noradrénaline, la consommation d'oxygène s'accroit parallèlement à la dose.

Sur la figure n° 30, nous avons représenté pour ces 8 expériences les valeurs de la $\dot{V}O_2$ de départ, lors du collapsus et sous l'effet de la Noradrénaline.

2 - Modifications de la différence artério-veineuse en oxygène :

Dans le tableau n° 41 sont figurées les variations de la capacité en oxygène et de la différence artério-veineuse, après rachi-anesthésie prolongée et sous Noradrénaline.

La capacité sanguine en oxygène évolue de manière variable sous Noradrénaline : dans 5 expériences elle s'élève, dans 3 autres elle diminue,

La différence entre les saturations oxyhémoglobinées des sangs artériel et veineux mêlé évolue de manière beaucoup plus constante dans le sens d'une diminution. La saturation en oxygène du sang veineux mêlé s'élève et dans quelques cas on note une désaturation modérée du sang artériel (de l'ordre de 90 p.100)

La différence artério-veineuse en oxygène ($CaO_2 - C\bar{v}O_2$) diminue sous l'influence de la Noradrénaline.

- Pour les doses ayant entrainé un retour de la pression artérielle à son niveau de départ nous constatons sur 8 expériences, que dans 7 cas la différence artério-veineuse en oxygène diminue ; pour le chien 310 elle reste pratiquement constante. Après rachi-anesthésie prolongée, la différence artério-veineuse moyenne est de 9,46 $\pm$ 2,6, sous noradrénaline elle s'abaisse à 5,83 $\pm$ 0,5 Vol. p. 100. La diminution moyenne est pour ces 8 expériences de - 34 $\pm$ 19 p. 100.

- Pour les doses ayant entrainé une élévation de pression artérielle plus importante, nous constatatons que pour les chiens 302 et 304 la diminution de la différence artério-veineuse s'accentue, par contre pour le chien 303 cette différence augmente faiblement.

Dans les 2 expériences où de fortes doses de Noradrénaline n'ont pas ramené la pression artérielle au niveau initial nous constatons que chez le chien 305, la différence artério-veineuse diminue lorsque l'on accroit la dose de Noradrénaline, par contre chez le chien 309 elle augmente de manière importante (de 5,57 à 8,33 Vol. p. 100)

. Sur la figure n° 31 sont représentées les valeurs de la différence artério-veineuse en oxygène dans les conditions de départ, lors du collapsus et sous-adrénaline.

3 - Modifications de l'index cardiaque :

Les variations de l'index cardiaque après rachi-anesthésie prolongée et sous Noradrénaline sont rapportées dans le tableau n° 42. Nous constatons que l'index cardiaque très abaissé par la rachi-anesthésie prolongée, remonte dans tous les cas sous l'effet d'une perfusion de Noradrénaline.

- Pour les doses correspondant à un retour de la pression artérielle à son niveau de départ, l'index cardiaque s'élève dans toutes les expériences mais reste plus bas que l'index initial. L'index cardiaque moyen après rachi-anesthésie est de 1,23 $\pm$ 0,7 - ; sous Noradrénaline il s'élève à 2,58 $\pm$ 0,7 - L'accroissement moyen d'index cardiaque par rapport au chiffre bas est de 157 $\pm$ 97 p. 100. L'importance de cet écart type est dû à des chiffres extrêmes : d'une part les chiens 308 et 310 n'ont une élévation respective de leur index que de + 48

Chiens	Temps	$CapO_2$	Variations p 100	$CaO_2-\bar{C}vO_2$	Variations p 100		N. A. γ/kg/mn
302	- 5'	25,3		4,05			
	210'	29,3	+ 16	11,43	+182		
	240'	313	+ 24	6,57	+ 62	-42	1,76
	285'	28,4	+ 12	4,83	+ 19	-58	3,95
303	- 5'	21,67		4,23			
	150'	21,87	+ 1	7,66	+ 81		
	330'	27,16	+ 25	11,95	+183		
	360'	28,68	+ 32	5,45	+ 29	-54	0,74
	405'	27,31	+ 25	5,94	+ 34	-50	2
304	- 5'	19,08		4,01			
	300'	17,86	- 6	6,43			
	330'	20,18	+ 6	5,05	+ 26	-21	0,45
	360'	21,40	+ 12	3,85	- 4	-40	3,83
305	- 5'	21,88		5,14			
	225'	22,67	+ 4	10,54	+105		
	260'	23,10	+ 6	6,58	+ 28	-38	0,77
	290'	20,11	- 8	5,73	+ 11	-46	2,31
	340'	21	- 4	9,03	+ 76	0	
306	- 5'	21,54		4,85			
	300'	18,55	- 14	10,66	+120		
	330'	22,74	+ 6	5,91	+ 22	-4,5	1
307	- 5'						
	210'	18,5		11,93			
	230'	19,92		8,47		-29	0,66
308	- 5'	19,95		4,49			
	280'	17,95	- 10	7,36	+ 64		
	310'	20,16	+ 1	7,16	+ 59	-3	0,25
	325'	21,19	+ 6	6,04	+ 34,5	-18	1,25
309	- 5'	26,2		5,24			
	180'	22,4	- 15	11,98	+129		
	210'	25,9	- 1	5,57	+ 6	-54	1,83
	320'	24,5	- 6	8,33	+ 59	-30	1,92
310	- 5'	15,38		3,61			
	330'	14,06	- 9	5,34	+48		
	360'	15,05	- 2	5,49	+52	+ 3	0,37

TABLEAU 41 : Modifications de la capacité en oxygène et de la différence artério-veineuse après collapsus et sous noradrénaline.-

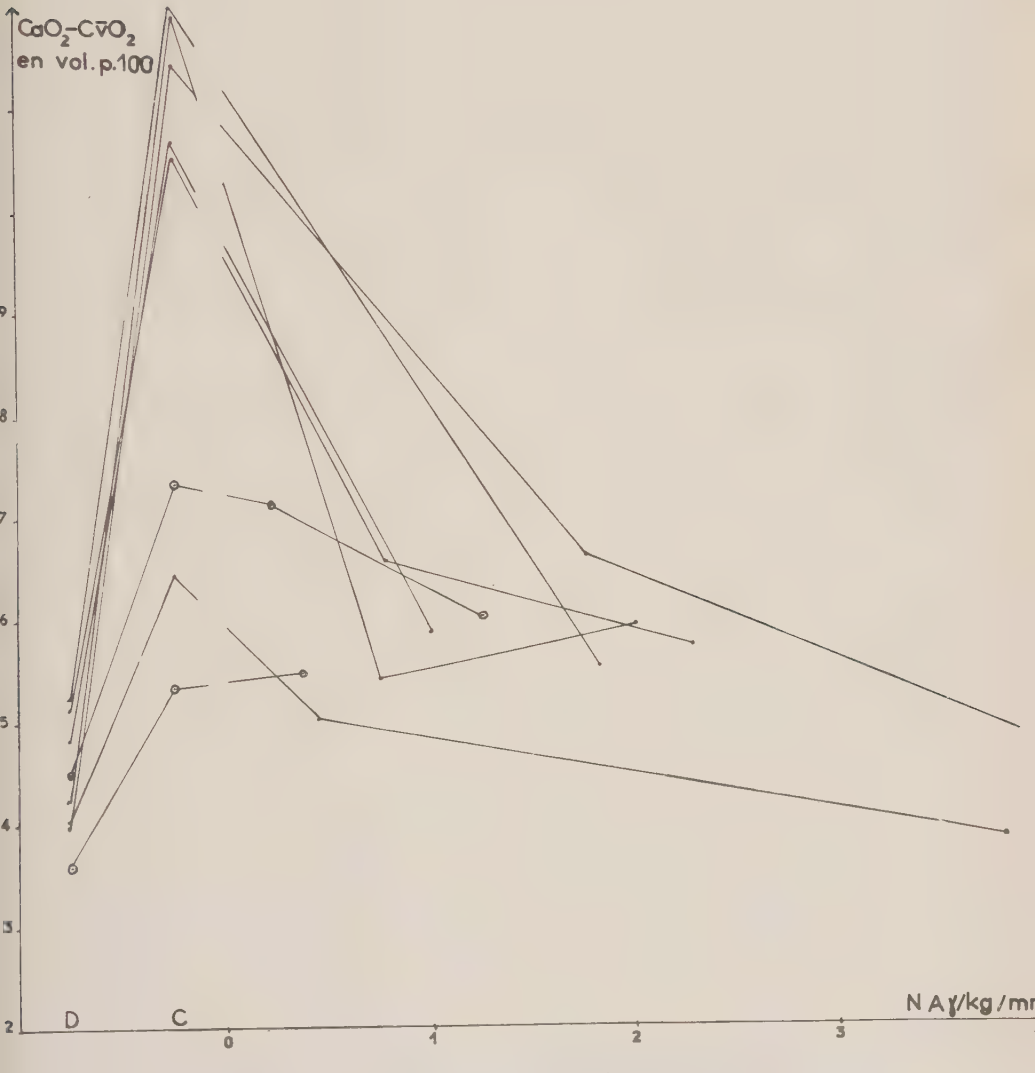


Figure 31 : Effets du collapsus puis de la Nor-adrénaline sur la différence artério-veineuse en oxygène

et + 4 p. 100, d'autre part le chien 309 a une élévation d'index cardiaque de 330 p. 100.

Nous devons encore remarquer que la moyenne des index cardiaques de départ est de 3,30 ± 0,8, c'est-à-dire nettement supérieure à la moyenne sous Noradrénaline.

- Pour les doses ayant entrainé une élévation supérieure de la pression artérielle, chez les chiens 302 et 304 nous constatons une nouvelle élévation de l'index cardiaque qui dépasse alors la valeur initiale ; chez le chien 303 l'index diminue légèrement lors de l'accroissement de la dose.

Dans les deux expériences où la pression artérielle n'a pas atteint le niveau initial, nous voyons que chez le chien 305 à l'élévation de la dose correspond un accroissement d'index qui reste cependant inférieur à l'index de départ, et que chez le chien 309 l'index reste pratiquement constant. Pour cette expérience nous remarquerons d'une part que la 2ème dose est très proche de la première, d'autre part que l'index cardiaque est déjà supérieur à l'index initial pour la 1ère dose.

Enfin nous noterons que, pour les chiens 308 et 310, ayant été soumis à une rachianesthésie prolongée avec hypo-ventilation, la pression artérielle remonte facilement avec des doses relativement faibles de Noradrénaline, tandis que l'index cardiaque augmente moins, restant inférieur à l'index initial.

La figure 32 représente, pour ces 8 expériences, les valeurs initiales de l'index cardiaque, puis les valeurs de cet index lors du collapsus, enfin sous l'effet d'une perfusion de Noradrénaline.

Au total, chez des chiens en collapsus

dont nous remontons la pression artérielle à un niveau proche du niveau de départ par une perfusion de Noradrénaline nous constatons que :

- la consommation d'oxygène s'élève et revient au niveau initial

- la différence artério-veineuse diminue mais reste supérieure à la différence de départ.

- l'index cardiaque augmente notablement mais n'atteint pas la valeur initiale.

C - L'interprétation statistique des résultats montre les faits suivants :

1 - Effets du collapsus cardio-vasculaire (tableau n° 43, 1ère partie)

La diminution de pression artérielle est très significative puisque le seuil de t est $p < 0,01$

La consommation d'oxygène s'abaisse de manière homogène et significative ($p < 0,01$)

La différence artério-veineuse en oxygène augmente de manière un peu dispersée (seuil de r : $p < 0,10$) mais aussi significative (seuil de t : $p < 0,01$)

L'index cardiaque est très abaissé de manière homogène ($p < 0,01$) et hautement significative ($p < 0,001$)

2 - Effets de la Noradrénaline : (tableau n° 43, 2ème et 3ème parties)

La remontée de pression artérielle sous Noradrénaline, est un peu dispersée puisque le seuil de r est $p < 0,20$, mais très significative (seuil de t : $p < 0,01$)

Chiens	Temps	I. C.	Variations p 100		Nor-adré. γ/kg/mn
302	- 5'	2,94			
	210'	0,64	- 78		
	240'	1,89	- 36	+200	1,76
	285'	3,29	+ 12	+400	3,95
303	- 5'	3,56			
	150'	1,80	- 49		
	330'	0,79	- 78		
	360'	2,75	- 23	+250	0,74
	405'	2,44	- 31	+200	2
304	- 5'	4,42			
	300'	1,71	- 61		
	330'	3,18	- 28	+ 88	0,45
	360'	5,24	+ 19	+200	3,83
305	- 5'	2,39			
	225'	0,52	- 78		
	260'	1,29	- 46	+160	0,77
	290'	2,04	- 15	+300	2,31
	340'	0,93	- 61		0
306	- 5'	2,24			
	300'	0,87	- 61		
	330'	2,45	+ 9	+175	1
307	- 5'				
	210'	1,06			
	230'	1,89		+ 78	0,66
308	- 5'	4,60			
	280'	2,51	- 45		
	310'	2,77	- 40	+ 10	0,23
	325'	3,70	- 20	+ 48	1,25
309	- 5'	2,66			
	180'	0,7-	- 72		
	210'	3,22	+ 21	+330	1,83
	320'	3,05	+ 15	+310	1,92
310	- 5'	3,57			
	330'	2,03	- 43		
	360'	2,12	- 41	+ 4	0,37

TABLEAU 42 : Modifications de l'index cardiaque après collapsus et sous Noradrénaline.-

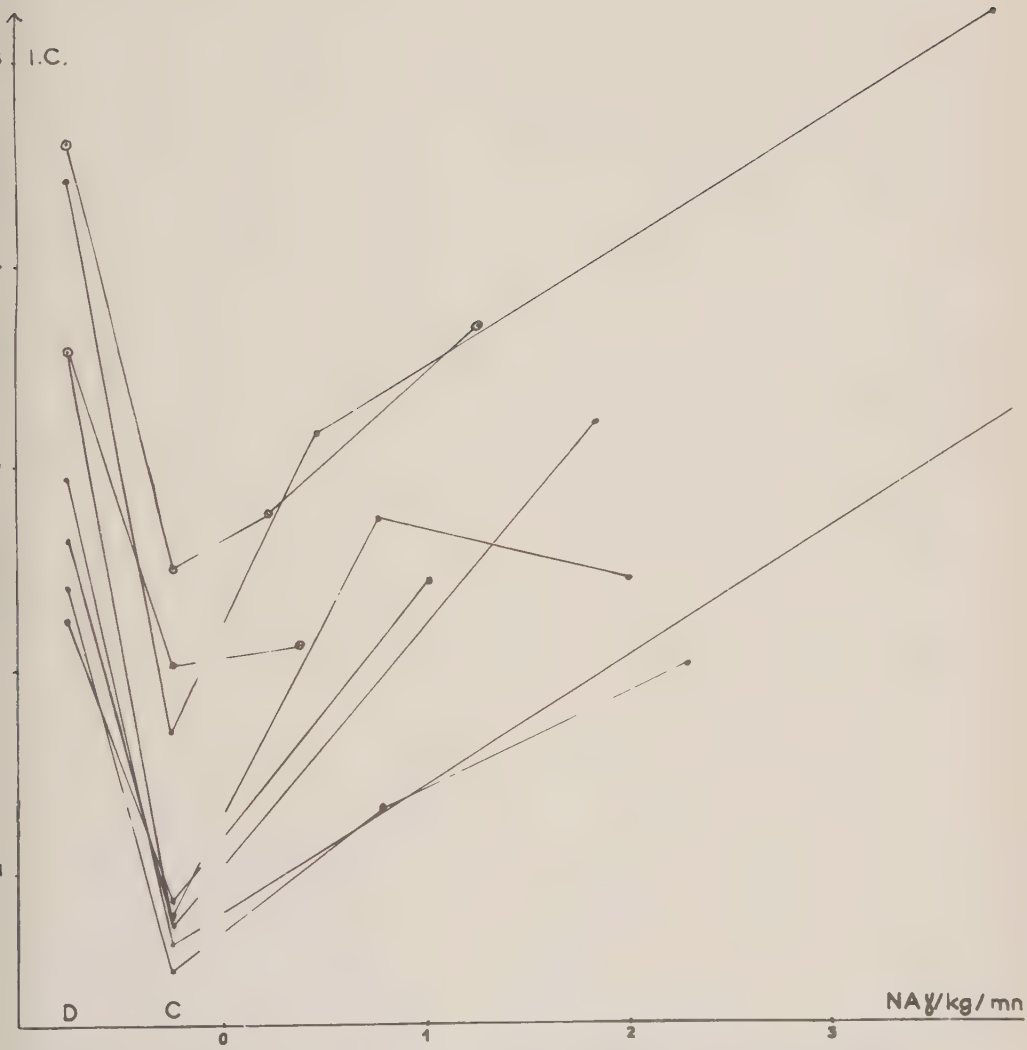


Figure 32 : Effets du collapsus puis de la Nor-adrénaline sur l'index cardiaque

	8 chiens	seuil de r	seuil de t
IC_o / IC_R	3,30 / 1,23	$< 0,01$	$< 0,001$
PA_o / PA_R	121 / 48	variat. inverse $< 0,40$	$< 0,01$
$(\dot{V}_{O_2})_o$ / $(\dot{V}_{O_2})_R$	145 / 101	$< 0,01$	$< 0,01$
$(A-\bar{v})_o$ * / $(A-\bar{v})_R$	4,45 / 9,46	$< 0,10$	$< 0,01$

	8 chiens	seuil de r	seuil de t
IC_R / IC_{NA}	1,23 / 2,58	$\# 0,10$	$< 0,01$
PA_R / PA_{NA}	48 / 110	$< 0,20$	$< 0,01$
$(\dot{V}_{O_2})_R$ / $(\dot{V}_{O_2})_{NA}$	101 / 148	$< 0,01$	$< 0,01$
$(A-\bar{v})_R$ / $(A-\bar{v})_{NA}$	9,46 / 5,83	$\# 0,20$	$< 0,01$

	8 chiens	seuil de r	seuil de t
IC_o / IC_{NA}	3,30 / 2,58	$\# 0,05$	$< 0,05$
PA_o / PA_{NA}	121 / 110	variat. inverse $\# 0,10$	$\# 0,30$
$(\dot{V}_{O_2})_o$ / $(\dot{V}_{O_2})_{NA}$	145 / 148	$< 0,02$	$> 0,70$
$(A-\bar{v})_o$ / $(A-\bar{v})_{NA}$	4,45 / 5,83	$< 0,40$	$< 0,01$

TABLEAU 43 : SEUILS DE SIGNIFICATION DES DIFFERENCES ENTRE :

- valeur de départ $IC_o - PA_o - (\dot{V}_{O_2})_o - (A-\bar{v})_o$
- valeurs après Rachianesthésie prolongée $IC_R - PA_R - \dot{V}_{O_2\,R} - (A-\bar{v})_R$
- valeurs sous Noradrénaline $IC_{NA} - PA_{NA} - \dot{V}O_{2\,NA} - (A-\bar{v})_{NA}$

* $(A-\bar{v}) = CaO_2 - CvO_2$

L'augmentation de la consommation d'oxygène est homogène et significative ($p < 0,01$) ; entre valeurs de $\dot{V}O_2$ dans les conditions de départ et sous Noradrénaline il n'existe pas de différence significative (seuil de t, $p > 0,70$)

La différence artério-veineuse en oxygène diminue sous l'effet de la noradrénaline de manière peu homogène, mais significative ; elle reste supérieure aux valeurs de départ, cette différence entre valeurs initiales et valeurs sous Noradrénaline est significative à un seuil de t : $p < 0,01$.

L'index cardiaque remonte de manière un peu dispersée mais significative ; le niveau d'index reste inférieur à celui de départ, la différence étant significative à un seuil de t : $p < 0,05$.

III - DISCUSSION :

Nous envisageons dans cette discussion les points suivants :

- la recherche des corrélations entre l'index cardiaque et les différents paramètres étudiés, dans le lot de chiens en collapsus cardio-vasculaire.
- la comparaison des effets hémodynamiques de la noradrénaline dans les différents lots de chiens étudiés.
- les résultats obtenus par les divers auteurs, dans le traitement du choc expérimental, par la noradrénaline
- les conclusions pratiques que l'on peut tirer de cette expérimentation.

1 - Avant d'aborder ces différents points, il est nécessaire de justifier le protocole expérimental adopté pour induire le choc. Le mode d'obtention de ce collapsus cardio-vasculaire requiert la persistance d'une rachi-anesthésie spinale totale pendant trois à quatre heures chez des animaux profondément anesthésiés. Dans ces conditions on réalise le tableau hémodynamique associant une baisse importante de la pression artérielle à un effondrement de l'index cardiaque, avec diminution de la consommation d'oxygène, élargissement de la différence artério-veineuse et augmentation de la capacité sanguine en oxygène traduisant l'hémo-concentration. Un tel choc est irréversible et l'arrêt de toute nouvelle injection intrarachidienne de procaïne ne fait à aucun moment remonter ni le niveau tensionnel ni le débit cardiaque. Cette technique de choc a l'avantage d'être aisée et plus maniable que celles utilisant l'hémorragie. Le mécanisme de ce choc est donc un effondrement vaso-moteur entrainant une baisse importante du débit cardiaque, qui réalise des lésions irréversibles puisqu'en dehors de toute thérapeutique la mort survient inexorablement. Il s'agit donc d'une nouvelle technique de choc qui peut être codifiée aussi facilement que les autres méthodes et qui a l'avantage d'être aisément réalisable chez le chien.

2 - Etablissement des corrélations entre l'index cardiaque et les différents paramètres (tableau n° 31)

- Après collapsus cardio-vasculaire, les nouvelles données hémodynamiques permettent les constatations suivantes :

Les corrélations entre l'index cardiaque et la consommation d'0_2 ou l'index cardiaque et la différence artério-veineuse en 0_2 sont aussi satisfaisantes pour les valeurs exprimées en chiffres absolus que pour les variations exprimées en pourcentage (seuil de r, $P \leqslant 0,01$)

Les valeurs de la pression artérielle et de

	O	r	Collapsus %	r	Collapsus	r	N.A. %	r	N.A.	r
I.C.	3,30 ± 0,84	8 Chiens	-65 % ± 14	8 Chiens	1,23 ± 0,71	8 Chiens	+157% ± 99	8 Chiens	2,58 ± 0,74	8 Chiens
P.A.	121 ± 11	-0,4443	-60% ± 19	P<0,01 0,8876	48 ± 21	P<o,001 0,9178	+173% ± 99	P<0,001 0,9151	110 ± 17	0,3697
$\dot{V}O_2$	145 ± 31	P<0,01 0,9006	-31 % ± 14	P<0,01 0,8462	101 ± 36	P<0,01 0,8865	+ 52% ± 27	P<o,001 0,9550	148 ± 39	P<0,001 0,9589
$CaO2 - C\bar{v}O_2$	4,45 ± 0,51	P≠0,10 -0,6287	+112% ± 49	P=0,01 -0,8279	9,46 ± 2,58	P<0,01 -0,8891	- 34% ± 19	P<0,001 -0,9394	5,83 ± 0,50	P≠0,10 -0,5979

Tableau 44 - Seuils de signification des coefficients de corrélation "r" entre l'index cardiaque et les autres variables, chez les chiens en collapsus cardio-vasculaire (8 chiens).

- dans la colonne O : moyenne de départ ± écart type
- dans la colonne Collapsus % : moyennes des variations en % des chiffres de départ ± écart type
- dans la colonne collapsus : moyennes après collapsus ± écart type.
- dans la colonne N.A. % : moyennes des variations en % des chiffres de collapsus ± écart-type
- dans la colonne N.A. : moyennes sous Nor Adrénaline ± écart type.

l'index cardiaque sont parfaitement corrélatives ($p < 0,001$) et il existe une corrélation satisfaisante entre les variations d'index et de pression ($p < 0,01$).

On constate donc que ce choc cardio-vasculaire réalise un tableau hémodynamique où les corrélations entre les différents paramètres sont satisfaisantes.

- sous l'effet de la noradrénaline, chez ces animaux en collapsus cardio-vasculaire, on établit les corrélations suivantes :

  En valeurs absolues, l'index et la $\dot{V}O_2$ sont très corrélatifs ($p < 0,001$), l'index et la différence artério-veineuse en oxygène le sont moins ($p \# 0,10$) Par contre, les variations en pourcentage montrent d'excellentses corrélations liées ($p < 0,001$)

  La corrélation totale, entre variations d'index et de pression artérielle exprimées en pourcentage, est également excellente ($p < 0,001$)

  Au total, on voit que dans ces conditions les corrélations entre l'index et les différents paramètres s'établissent de manière très significatives ; et il faut plus particulièrement insister sur les seuils reliant l'index à la $\dot{V}O_2$, d'une part, l'index à la pression artérielle d'autre part.

3 - Comparaison des effets hémodynamiques et métaboliques entre les différents lots d'animaux.

L'étude de la signification des variations et des corrélations entre les différents paramètres hémodynamiques, sous l'effet de la noradrénaline chez les différents lots d'animaux permet la constatation de différences fondamentales dont un certain nombre a été signalé dans les chapitres précédents ; sur un plan comparatif on voit que :

- L'action hypertensive de la noradrénaline se retrouve dans tous les groupes d'animaux, mais chez les animaux témoins ou vagotomisés il est difficile de préciser statistiquement l'effet de la noradrénaline sur la pression. Après rachianesthésie ou collapsus cardio-vasculaire cette action est plus nette, mais néanmoins les valeurs restent dispersées. D'une manière générale, l'effet hypertenseur de la perfusion de noradrénaline atteint rapidement un maximum, puis diminue plus ou moins selon le lot d'animaux étudiés.

- l'action bradycardisante de la noradrénaline disparait avec la vagotomie. Chez les animaux rachianesthésiés et en collapsus cardio-vasculaire, nous ne constatons que peu de variations de la fréquence cardiaque ; le ralentissement cardiaque initial consécutif à la paralysie médullaire végétative ne permet pas de juger de l'effet bradycardisant de la noradrénaline.

- la consommation d'oxygène est influencée de manière constante par la noradrénaline, son augmentation ne se dément jamais quel que soit le lot d'animaux considéré ou les modifications du débit cardiaque, et croit parallèlement à la dose de noradrénaline. Il faut insister sur ces effets métaboliques constants de la noradrénaline qui ont été retrouvés au cours de toutes nos expériences et qui s'opposent à de nombreux travaux de la littérature. Nous n'avons pas précisé de nombreux points concernant l'action métabolique de la noradrénaline, mais les travaux concernant la circulation coronaire semblent bien montrer que la consommation d'oxygène du myocarde est largement influencée par cette drogue. Il est hors de doute que le métabolisme cellulaire est intéressé de manière générale. Les expériences effectuées chez les animaux témoins sous ventilation contrôlée ont montré que la noradrénaline a une curieuse action métabolique puisqu'elle associe une augmentation de la $\dot{V}O_2$ et une diminution du quotient respiratoire, ceci voudrait dire que le catabolisme glucidique n'est pas capable d'expliquer dans

nos expériences l'accroissement de métabolisme.

- la différence artério-veineuse en oxygène sous l'influence de la noradrénaline suit dans tous les cas une évolution inverse de celle de l'index cardiaque. Ce fait n'est pas évident chez les chiens témoins où les résultats sont très dispersés mais même pour ce lot d'animaux nous constatons que chaque fois que l'index cardiaque s'élève sous l'effet de la noradrénaline, la différence artério-veineuse en oxygène diminue. Par contre, lorsque les mécanismes de régulation vasomotrice sont partiellement ou totalement supprimés (chiens vagotomisés et rachi-anesthésiés) les résultats sont plus homogènes et la différence artério-veineuse diminue avec la dose de noradrénaline administrée.

  Au cours du cours du collapsus cardio-vasculaire ce phénomène est encore plus net ; la saturation en oxygène du sang veineux mêlé, qui est alors très abaissée remonte lors de l'amélioration de l'hémodynamique sous l influence de la noradrénaline, et la différence artério-veineuse en oxygène diminue considérablement.

- l'index cardiaque est largement influencé par la noradrénaline. Mais on constate, chez les animaux simplement anesthésiés, qu'il est difficile d'accroitre le débit cardiaque lorsqu'on augmente la dose. Par contre la vagotomie et la rachi-anesthésie permettent de mettre en évidence une élévation du débit qui croit avec les doses de noradrénaline utilisées. Néanmoins il faut signaler que les résultats les plus homogènes et les plus significatifs sont toujours obtenus avec les plus faibles doses administrées, l'augmentation des doses perfusées a tendance à disperser les résultats, sans doute faut-il alors chercher un autre facteur, celui-ci étant probablement cardiogénique, les études électrocardiographiques qui vont être exposées permettent en effet d'envisager cette éventualité. De manière générale, la signification entre doses

de noradrénaline et effets sur le débit cardiaque est bien meilleure chez les chiens n'ayant plus de régulation végétative que chez les animaux témoins. Il faut signaler que les chiens en collapsus cardio-vasculaire répondent sur ce point comme les chiens rachi-anesthésiés.

- la corrélation totale entre index cardiaque et pression artérielle, est très médiocre chez les animaux vagotomisés. Elle s'améliore pour les chiens rachi-anesthésiés et ne devient excellente que pour les chiens en collapsus cardio-vasculaire. Autrement dit, la prévision des effets de la noradrénaline sur le débit cardiaque au travers des manifestations tensionnelles n'est vraiment possible que dans ce dernier groupe d'animaux en état de choc.

- les corrélations liées entre index cardiaque et ses deux paramètres diffèrent également chez les aniamux témoins et chez les animaux dépourvus de régulation végétative. Dans le premier cas les corrélations sont moins satisfaisantes que dans le second et la meilleure corrélation entre index et $\dot{V}O_2$ se retrouve dans le groupe d'animaux en collapsus cardio-vasculaire.

Pour les fortes doses de Noradrénaline, les corrélations entre index et différence artério-veineuse en oxygène sont toujours plus satisfaisantes que celles entre index et $\dot{V}O_2$; la corrélation entre index et la $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ prenant toute sa valeur dans le groupe d'animaux témoins.

4 - Comparaison avec les résultats de la littérature :

De nombreux travaux ont été effectués sur l'efficacité et le mécanisme d'action de la noradrénaline dans le choc ; mais la totalité de ces travaux concerne le choc hémorragique qui permet sur le plan expérimental une standardisation relativement aisée.

Le mécanisme d'action de la noradrénaline dans ce type de choc a donné lieu à des discussions et à des divergences de résultats comparables à celles qui concernent l'action pharmacologique de cette drogue chez l'animal simplement anesthésié.

Les débats portent sur 2 points : le premier cherche à savoir si la noradrénaline a la propriété d'augmenter la pression artérielle en élévant le débit ou en accroissant la résistance périphérique, le second essaye de préciser si ce médicament est capable de diminuer le taux de mortalité des animaux ayant subi un choc expérimental.

a - C'est ainsi que Catchpole, Hackel et Simeone ont trouvé que la noradrénaline accroit la résistance périphérique et non le débit cardiaque au cours de l'hypotension hémorragique, cependant ils constatent une augmentation du débit coronaire. Duane, Collier, Meyers, et Schmitt observent également que les chiens témoins aussi bien que les animaux en collapsus ne répondent pas à la noradrénaline par une élévation de débit cardiaque. Franck, Jacob, Weizel, Koruau et Fine différencient les effets de la noradrénaline selon le stade de l'évolution du choc hémorragique : à la période d'hypovolémie le débit cardiaque augmente sous l'effet de cette drogue, tandis qu'après retransfusion du sang soustrait, le médicament est sans action sur l'index cardiaque.

Mais ces auteurs signalent que quel que soit le stade évolutif, la perfusion de noradrénaline entraine une augmentation de débit au niveau des circulations coronariennes, cérébrales et surrénales ; par ailleurs elle élève les pressions artérielles pulmonaires, auriculaires et ventriculaires gauches ainsi que la résistance vasculaire pulmonaire.

Lausing et Stevenson étudient l'effet hémodynamique de la noradrénaline sur le choc hémorragique expérimental du lieu : ils montrent que l'action de ce médicament s'exprime essentiellement en augmentant le débit cardiaque

et non la résistance périphérique. Ces auteurs pensent que l'action bénéfique est essentiellement myocardique, par ailleurs l'augmentation de consommation d'oxygène consécutive à la perfusion de noradrénaline doit être interprétée comme un effet direct de la drogue sur le métabolisme.

Gilmore, Smythe et Handford trouvent dans des conditions expérimentales à peu près identiques des résultats confirmant les précédents.

b - Les effets de la noradrénaline sur la survie des animaux présentant un choc hémorragique sont aussi divergentes selon les auteurs.

Franck et collaborateurs montrent que les perfusions de noradrénaline n'augmentent pas le taux de survie des animaux ayant subi un choc hémorragique, toutes les fois que la thérapeutique substitutive a échoué.

Ces résultats s'opposent à ceux de Lansing et Stevenson qui trouvent chez le rat et chez le chien une diminution statistiquement valable du taux de mortalité, sous l'effet de la noradrénaline.

Cette divergence de résultats semble due au fait que le choc dans les expériences de Franck est plus sévère que dans celles de Lansing et Stevenson.

Nos résultats personnels ne permettent pas de répondre à ce dernier point car notre étude ne comporte pas d'expériences destinées à prolonger la survie de nos animaux. Néanmoins nos résultats montrant une augmentation incontestable d'index cardiaque au cours du collapsus cardio-vasculaire sous l'influence de la noradrénaline, s'inscrivent à côté de ceux de Lansing et Stevenson et traduisent l'amélioration de l'hémodynamique dans ces conditions.

5 - Conclusions concernant l'utilisation thérapeutique de la noradrénaline au cours des insuffisances circulatoires :

Depuis les premiers résultats thérapeutiques obtenus avec la noradrénaline en 1949 par Goldenberg, Apgar, Déterling et Pines, une multitude de travaux concernant l'intérêt et l'efficacité de ce médicament a vu le jour. Les résultats reconnaissent unanimement l'action de la drogue au cours de l'hypotension artérielle, mais ne s'accordent pas sur la valeur hémodynamique réelle du médicament.

Nous ne voulons ici apporter que les conclusions thérapeutiques pouvant être inspirés des résultats expérimentaux que nous avons obtenus chez le chien, résultats susceptibles peut-être d'éclaircir certains points encore discutés en clinique.

a - Il est hors de doute que la noradrénaline a une action hypertensive dans toutes les éventualités : chez le sujet normal, chez le sujet privé de ses régulations végétatives ou chez le sujet en choc. Mais il faut remarquer que la perfusion continue de noradrénaline épuise assez rapidement ses propriétés hypertensives chez le sujet normal, alors que le sujet en décompensation cardio-circulatoire conserve le bénéfice de cette drogue aussi longtemps que se maintient la cause de l'hypotension.

b - L'action hémodynamique de la noradrénaline est essentiellement caractérisée par l'augmentation de débit cardiaque manifeste chez les sujets hypotendus ou en collapsus cardiovasculaire.

Il faut opposer la difficulté d'obtenir une élévation d'index cardiaque chez l'animal hypotendu sous l'effet de la noradrénaline. Cette constatation permet de comprendre les contradictions dans les propos physiologiques : si l'on se réfère aux travaux purement pharmacologiques qui n'utilisent comme préparation que des animaux normaux, on comprend que l'on ait

artérielle. Qui plus est, Ausherman puis Liljedahl et Euler ont montré que la noradrénaline prolonge la durée de l'anesthésie spinale.

Cet ensemble de conclusions prouve l'intérêt de cette drogue chaque fois qu'on est obligé de pratiquer une rachi-anesthésie spinale étendue chez un individu dont l'équilibre circulatoire est précaire.

d - La posologie de la noradrénaline donne elle aussi matière à discussion. La conclusion qui apparait au travers de nos résultats expérimentaux, est l'effet de doses croissantes de noradrénaline : dans tous les cas de décompensation circulatoire on peut établir une relation entre l'augmentation des doses et les effets sur la pression et le débit. Chez l'aniaml témoin ce parallélisme n'existe pas puisque les réflexes cardio-modérateurs freinent les effets de la noradrénaline. On constate là encore que les travaux pharmacologiques basés sur l'action de la noradrénaline chez le sujet normal ont induit en erreur les cliniciens et ont limité les possibilit's thérapeutiques de cette drogue.

e - Après avoir mis en évidence la relation existant entre doses de noradrénaline et effets sur le débit cardiaque, nous voudrions insister sur celle existant entre pression et débit. Nous avons montré qu'à la différence des chiens témoins, il apparait chez l'animal en hypotension ou en collapsus cardio-vasculaire, une corrélation statistiquement satisfaisante entre l'élévation de la pression artérielle et l'augmentation de l'index cardiaque sous l'effet de la perfusion de noradrénaline. Ceci a une conséquence pratique importante car en clinique le seul contrôle aisé de l'hémodynamique est, comme on le sait la prise de la pression artérielle. La vali-

dité de cette corrélation pression index permet d'évaluer les effets hémodynamiques réels de cette drogue en suivant la pression la pression artérielle, mais il ne faut pas oublier que la restitution d'une pression artérielle normale ne signifie en aucun cas celle du débit : nous avons en effet montré que chez les chiens en collapsus cardio-vasculaire le débit cardiaque remontait plus difficilement que la pression artérielle, ce résultat s'opposant à celui obtenu chez le chien rachi-anesthésié où ces deux paramètres évoluent parallèlement.

f - Toutes les conclusions qui viennent d'être passées en revue, ne tiennent pas compte des inconvénients ou des échecs qui peuvent être liés à l'utilisation thérapeutique de la noradrénaline. L'action métabolique de la noradrénaline sur laquelle nous avons maintes fois insisté doit faire envisager le problème de la tolérance cellulaire de la nor-adrénaline. Celle du myocarde a déjà fait l'objet de quelques publications récentes. C'est dans cette ligne que nous avons entrepris une étude électrocardiographique de la noradrénaline dans les différentes circonstances envisagées dans ce travail et ce sont ces résultats que nous allons maintenant présenter.

IV - CONCLUSIONS :

Les modifications hémodynamiques de la noradrénaline ont été envisagées enfin chez le chien en collapsus cardio-vasculaire.

1 - Le mode d'obtention de ce collapsus cardio-vasculaire requiert la persistance d'une rachi-anesthésie spinale totale pendant trois à quatre

heures chez des animaux profondément anesthésiés ; dans ces conditions on réalise un tableau de choc irréversible qui survit après cessation de toute nouvelle injection intra-rachidienne de procaïne.

2 - Un tel procédé de collapsus cardio-vasculaire entraine le tableau hémodynamique suivant :

- une baisse très importante de la pression artérielle avec ralentissement de la fréquence cardiaque.

- une diminution de la consommation d'oxygène

- un accroissement considérable de la différence artério-veineuse en oxygène

- un effondrement de l'index cardiaque.

3 - L'effet de la noradrénaline a été étudié en l'administrant en perfusion continue jusqu'à l'obtention d'un niveau tensionnel identique à celui de départ, ou encore d'un niveau tensionnel supérieur.

Pour un retour de la pression artérielle au niveau initial, la consommation d'oxygène remonte à un niveau identique à celui de départ la différence artério-veineuse en oxygène diminue de manière telle que l'index cardiaque s'élève mais toujours à un niveau inférieur à celui de départ.

Pour un retour de la pression artérielle supérieur au niveau initial, la $\dot{V}O_2$ augmente parallèlement à la dose, la différence artério-veineuse diminue, l'index cardiaque augmente et atteint des valeurs supérieures aux valeurs initiales, mais ceci pour une dose de nora-

drénaline toujours importante.

4 - Les corrélations entre l'index cardiaque et ses paramètres : $\dot{V}O_2$ et $CaO_2 - C\bar{v}O_2$, après perfusion de Noradrénaline sont satisfaisantes les chiffres obtenues sont homogènes et les variations corrélatives.

La corrélation totale entre variations d'ind et de pression artérielle est également très significative.

Ces conclusions rejoignent celles obtenues chez les chiens simplement rachi-anesthésiés.

5 - Les conséquences pratiques de ces résultats hémodynamiques sont les suivantes :

a - elles confirment l'efficacité de la noradrénaline au cours du collapsus cardio-vasculaire ; ce médicament n'a pas qu'une simple action pressive mais il augmente effectivement l'index cardiaque.

b - si l'on adopte la pression artérielle comm critère de surveillance de l'état cardio-vasculaire, on s'aperçoit que l'augmentation d'index cardiaque est proportionnel au niveau tensionnel qui lui-même dépend de la dose utilisée.

c - un fait très important est la constante augmentation de métabolisme enregistrée sous l'effet de la noradrénaline qu'il s'agisse d'animaux témoins, rachi-anesthésiés ou encore en collapsus cardio-vasculaire. C'est dire la prudence avec laquel il faut peut-être utiliser ce médicament chaque fois que le métabolisme cellulaire du malade est très augmenté.

CHAPITRE V

EFFETS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES DE LA NORADRENALINE

Nous avons, au cours de la plupart des expériences de différents types, pratiqué des électrocardiogrammes de contrôle. Nous avons réuni l'ensemble de nos résultats à l'intérieur de ce même chapitre en confrontant les modifications électrocardiographiques consécutives à une perfusion de Noradrénaline à des doses de 0,4 à 2,8 γ/kg/min chez des chiens témoins anesthésiés, vagotomisés, rachianesthésiés ou en collapsus cardiovasculaire.

I - MATERIEL ET TECHNIQUE

Cette étude a été effectuée chez 22 chiens des deux sexes, de races et de poids variables (10 à 25 kilos)

Les techniques utilisées ont été exposées aux techniques générales et aux différents chapitres précédents.

Nous ne donnerons ici que quelques compléments techniques concernant les enregistrements électrocardiographiques. Ces derniers ont été effectués sur un appareil à inscription directe avec une vitesse de déroulement de 2,5 cm/seconde*

Outre les dérivations standard et les unipolaires des membres, nous avons enregistré des dérivations précordiales : on s'est borné le plus souvent, en raison de la position des chiens en décubitus ventral, à l'enregistrement d'une dérivation sur la ligne axillaire droite et d'une dérivation sur la ligne axillaire gauche, sur une ligne horizontale passant un peu au-dessus de la pointe. Elles ont été appelées Ax D et Ax G. Chez les chiens témoins en décubitus dorsal nous avons en outre enregistré deux dérivations précordiales à deux centimètres à droite et à gauche du sternum sur la même ligne horizontale ;

* Radiomatic - Lucas - Paris

elles ont été appelées Vd et Vg

Les enregistrements ont été pris après l'anesthésie ; ensuite l'électrocardiogramme est fréquemment contrôlé et un tracé complet pris toutes les fois qu'apparaissent des modifications.

II - RESULTATS

Ils portent sur les enregistrements effectués sur 22 chiens au cours de 25 expériences ; il faut distinguer :

- 9 expériences faites sur le chien simplement anesthésié
- 5 expériences faites sur le chien bivagotomisé
- 11 expériences faites sur le chien rachi-anesthésié

Les tracés de départ montrent dans la majorité des cas un axe de P proche de 90° avec des ondes P de grande amplitude (de 3 à 5 mm) en D_2 - D_3 - AVF ; et un axe de QRS entre 60 et 90°. L'onde T est variable mais peut se ramener à deux types principaux :

- dans le premier type (type I), l'onde T est de faible amplitude (1 à 3 mm) et comporte deux parties : la première très proche de l'onde R est arrondie, de convexité supérieure (elle correspond peut-être au segment ST) ; la seconde est un petit pic pointu. Cette onde T est bien visible en D_2 - D_3 - AVF - Ce type a été rencontré 18 fois sur 22.

- Le second type (type II) est une onde négative, pointue, asymétrique, le deuxième versant étant plus abrupt que le premier. Dans ce cas il existe une onde T positive en AVL et AVR.

Les figures 33 et 34 représentent un exemple de de ces deux types de tracé de départ : type I sur la figure 33, type II sur la figure 34.

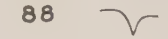
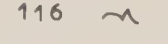
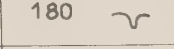
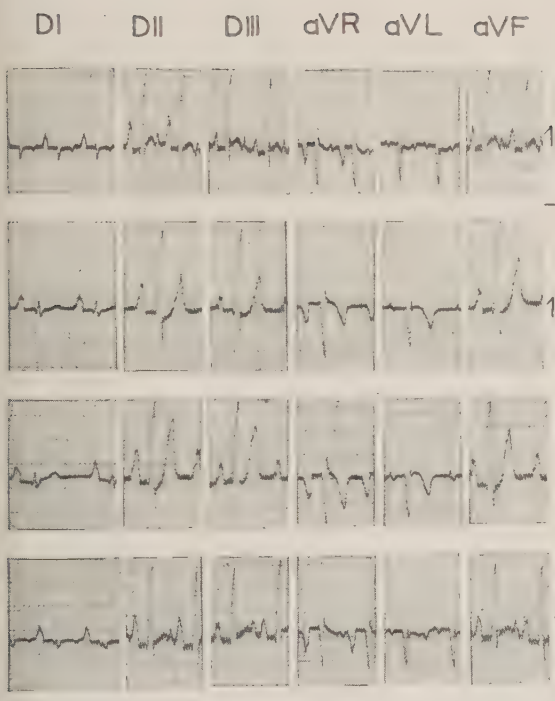
Chiens	Départ		N.A 0.4 γ/kg/mn.			N.A. 0.8 γ/kg/mn.			N.A. > 1 γ/kg/mn.			Arrêt N.A.
	F	T en AVF	F	T en AVF	Tr. Rythme	F.	T en AVF	Tr. Rythme	F.	T en AVF	Tr. Rythme	
15	88		60		Aryt. Sinus. Bloc A.V 2/1	120			136			E.C.G. de départ
16	180		104		E.S. auric.	120		E.S.				E.C.G. de départ
17	116		60		Aryt. Resp.	90		Tachy. Ventr.				E.C.G. de départ
18	132		107		E.S. ventr.	150		Aryt. Sinus.				E.C.G. de départ
19	180		140		wandering pace-maker	80		Aryt. Resp.	90		Aryt. Resp.	E.C.G. de départ
20	136		108		Aryt. Resp. E.S.	112		Aryt. Resp.	108		Aryt. Resp.	pas de tracé
21	120		70		Aryt. Resp.							pas de tracé
22	125		167		E.S.							pas de tracé
23	80		80		Aryt. Sinus.							pas de tracé

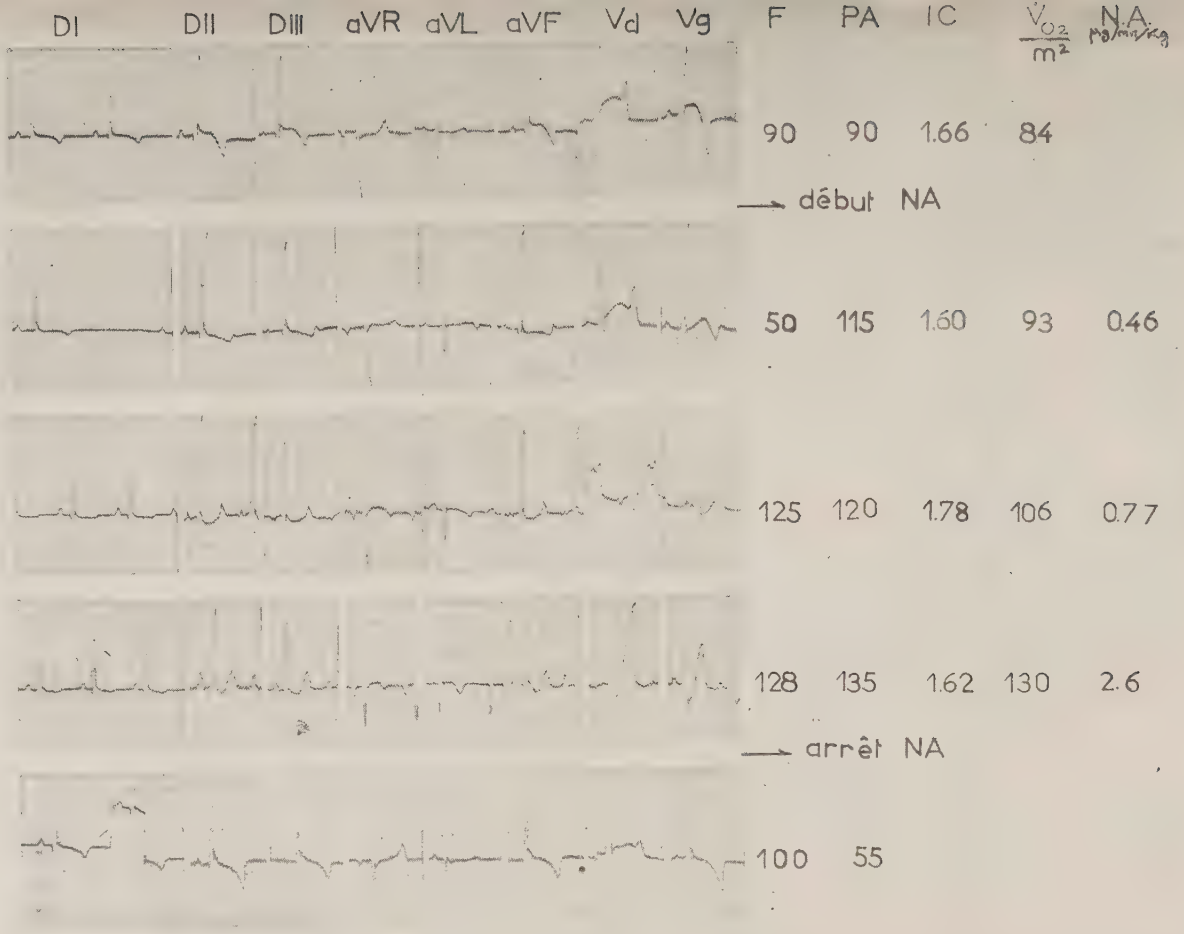
Tableau 45: Modifications électrocardiographiques sous l'influence de la Noradrénaline chez les chiens anesthésiés

F = fréquence cardiaque; T = aspect de l'onde T en AVF; E.S. = extra-systoles.



Chien 16: Action NA. sur l'animal anesthesié

FIGURE 33



Chien 15: Action N.A. sur l'animal anesthésié

FIGURE 34

Les modifications observées sous l'influence de la Noradrénaline portent essentiellement sur la fréquence le rythme et la repolarisation. Dans certains cas s'ajoutent des modifications de l'amplitude de P, qui par leur brusquerie évoquent plutôt une modification du centre d'excitation auriculaire, qu'une simple variation d'axe. Le complexe QRS ne subit guère de modifications dans son axe, parfois de discrètes modifications d'amplitude.

A - Modifications électrocardiographiques chez les animaux anesthésiés, sous l'influence de la noradrénaline : (tableau 45)

1 - Pour une dose de 0,4 γ/kg/min

- Fréquence :

Dans 7 cas sur 9, sous l'influence de la perfusion de noradrénaline, la fréquence diminue de façon importante. Le pourcentage de variation va de 18 à 48 p. 100

Dans 1 cas la fréquence est inchangée

Dans 1 cas enfin, la fréquence augmente : dans ce dernier cas, il existait une arythmie respiratoire importante au départ qui disparaît sous l'influence de la perfusion.

- Rythme :

Dans 5 cas, apparaît une arythmie sinusale presque toujours respiratoire, avec un ralentissement important lors de l'expiration.

Dans 1 cas, existe un bloc auriculo-ventriculaire 2/1 passager

- Modifications de l'aspect de l'onde T :

Dans les 6 cas où la repolarisation revêt le type I en D_2 - D_3 et AVF, il existe des

modifications revêtant le même type (fig. 33)

. disparition de l'onde initiale remplacée par un segment ST plat ou même légèrement décalé vers le bas

. augmentation d'amplitude de l'onde positive ; cette augmentation reste généralement modérée sauf dans 1 cas où elle atteint 8,5 mm

Dans les 3 cas où la repolarisation revêt le type II au départ, il n'existe que peu de modifications. Cependant, l'analyse détaillée montre que l'amplitude de l'onde négative diminue et il apparaît une discrète positivité à la fin de l'onde de repolarisation (fig. 34)

2 - Pour une dose de 0,8 γ kg/min

Cette dose a été effectuée dans 6 cas :

- Dans 4 cas où l'onde T revêtait l'aspect I au départ, et où l'on notait déjà les modifications indiquées plus haut avec la dose de Noradrénaline 0,4 γ/kg/mn, l'augmentation de la dose fait apparaitre une accentuation nette de ces modifications. La dépression du segment ST s'accentue, il prend une forme de cupule à concavité supérieure, et l'amplitude de T qui lui fait suite augmente

- Dans les 2 cas où l'onde T revêtait l'aspect II au départ, nous observons qu'elle reste inchangée dans un cas ; dans l'autre l'onde T devient positive, avec dépression initiale de ST.

Par ailleurs, on note une discrète accélération de la fréquence dans tous les cas sauf 1. Les troubles du rythme persistent lorsqu'ils existaient déjà, ainsi que les extra-systoles.

Chiens	Départ		Section des X		Effet de la Noradrénaline				Arrêt N.A.
	F	T en AvF	F	T en AvF	F	T en AvF	Dose	Tr. Rythme	
109	150		132	inspir.	125		0.8 γ	E.S.	pas de tracé
					130		2.4 γ		
110	79		167		188		0.8 γ	E.S. ++	retour à l'aspect
					240		2.8 γ		initial
111	180		150		150		0.8 γ		retour à l'aspect
					180		2.8 γ		initial
112	106		188		200		0.8 γ	E.S.	retour à l'aspect
							2.8 γ	E.S.	initial
113	115		150		150		0.8 γ		retour à l'aspect
					180		2.4 γ		initial

Tableau 46 : Modifications électrocardiographiques sous l'influence de la Noradrénaline, chez les chiens bivagotomisés.

F = fréquence

T = aspect de l'onde T en AvF

E.S. = extra-systoles

3 - Pour les doses supérieures à 1 γ kg/min :

Dans les 3 cas où des doses fortes ont été effectuées, les résultats sont les suivants :

- dans 1 cas où il n'existait pas de modifications électriques avec 0,8 γ, une dose de 2 γ/kg/min fait apparaître une onde T positive avec sous dénivellation de ST

- dans les 2 autres cas, le phénomène déjà net avec 0,8 γ kg/min, est majoré

4 - Arrêt de la Noradrénaline :

En quelques minutes, dans les 5 cas où le tracé a été enregistré, on obtient un retour à l'aspect initial

B - Modifications électrocardiographiques chez les animaux bivagotomisés, sous l'influence de la noradrénaline : (tableau n° 46)

1 - sous l'influence de la vagotomie double on note :

- dans 3 cas sur 5 une accélération cardiaque, la fréquence se ralentissant dans les 2 autres cas

- l'absence de modifications de l'électrocardiogramme

2 - sous l'administration de la noradrénaline, aux doses successives de 0,8 et 2,8 γ/kg/min nous observons :

- dans tous les cas, l'apparition d'une onde T positive en D_2 - D_3 et AVF, de plus ou moins d'amplitude et le sous-décalage de ST devient net avec une forte dose (2,8 γ/kg/min)

- dans 2 cas il apparaît de nombreuses extrasystoles avec la dose 0,8 γ/kg/min.

C - Modifications électrocardiographiques chez les animaux rachianesthésiés, sous l'influence de la Noradrénaline :

1 - Paralysie neuro-végétative sans hypotension prolongée (tableau 47 et figure 35)

Ce groupe comprend 6 animaux :

a - sous l'influence de la rachianesthésie on observe :

- dans tous les cas une diminution de la fréquence

- l'absence de modifications de l'aspect électrique

b - L'administration de la noradrénaline entraîne :

- une augmentation de la fréquence

- des modifications de l'onde T constituées par deux éléments :

. dépression de la partie initiale de l'onde T avec sous décalage du segment ST en forme de cupule à concavité supérieure.

. augmentation d'amplitude de la deuxième partie de l'onde T

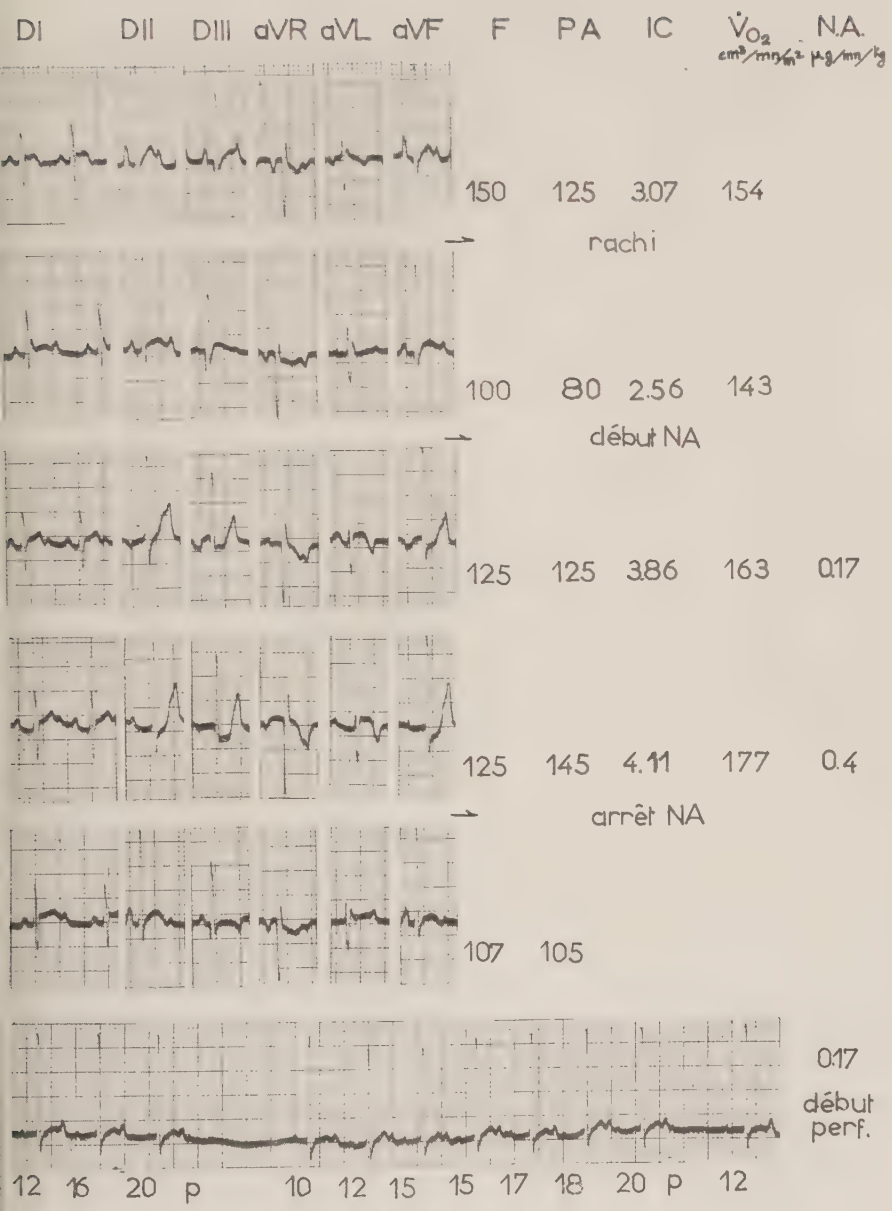
Ces modifications sont constatées chez les 6 animaux de groupe.

Deux fois nous observons des troubles du rythme : bigéminisme et salves de tachycardie ventriculaire dans 1 cas ; syndrome de Luciani-Wenckebach dans 1 cas.

Chiens	Départ		Rachi-anesth.		Effet de la Noradrénaline				Arrêt N.A.
	F.	T en AVF	F.	T en AVF	F.	T en AVF	Dose	Tr. Rythme	
202	132		90		112		0,19		retour à l'aspect initial
					142		1,3	Tachycardie ventricul.	
203	91		79		97		0,29		retour a l'aspect initial
					125		0,87		
218	140		84		115		0,65		pas de tracé
					136		1,35		
204	150		100		143		0,17	Luciani-Wenckebach	retour à l'aspect initial
					125		0,4	E.S.	
219	150		117		120		0,73		pas de tracé
220	180		115		108		0,85		pas de tracé

Tableau 47 : Modifications électrocardiographiques sous l'influence de la Noradrénaline, chez les chiens rachi-anesthésiés

F. = fréquence ; T = aspect de l'onde T en AVF ; E.S. = extra-systoles



Chien 204: Action NA après rachi sans hypotension

FIGURE 35

c - Pour des doses croissantes de noradrénaline les modifications observées ont tendance à s'accentuer.

d - A l'arrêt de la perfusion de noradrénaline : dans les 3 cas où il a été enregistré le tracé montre un retour à l'état de départ.

2 - Paralysie neuro-végétative plus hypotension prolongée : (tableau 48 et figure 36)

Ce groupe comprend 5 animaux.

a - Sous l'influence de la rachi-anesthésie prolongée on observe :

- dans tous les cas une diminution de la fréquence, allant de 14 à 39 p. 100

- dans 3 cas sur 5, l'absence de modifications de l'électrocardiogramme après une période d'hypotension de 90 à 200 minutes

  Dans ces 3 cas l'hypotension est provoquée et entretenue par l'administration de barbituriques intra-veineux

- dans 2 cas sur 5, l'apparition d'une modification de la repolarisation : l'onde T devient positive, relativement pointue en AVF, le segment ST tend à s'aplatir. Dans ces 2 cas, l'hypotension est obtenue par une hypoventilation.

b - L'administration de noradrénaline aux doses nécessaires pour remonter la pression artérielle à son niveau initial entraîne :

- une augmentation de la fréquence

- l'apparition d'une onde T positive et pointue en D_2 - D_3 - AVF, dans les 3 cas où elle n'existait pas du seul fait de l'hypotension prolongée ; dans les 2 cas où cette onde T s'était modifiée sous l'influence de l'hypotension, l'administration de noradrénaline accentue le phénomène

- dans 1 cas l'apparition d'une arythmie respiratoire

- deux fois la survenue d'extrasystoles nombreuses

c - L'arrêt de la perfusion de noradrénaline :

Dans ces cas, l'arrêt de la noradrénaline est suivi d'une chute de la pression artérielle. On voit cependant le tracé revenir à son point de départ avant de montrer à nouveau des signes correspondant à l'anoxie terminale lorsque la pression est effondrée.

Au total il ressort, de ces divers résultats que, mis à part les modifications de fréquence et la possibilité de troubles du rythme, les modifications électrocardiographiques constatées portent sur l'aspect de la repolarisation. Celles-ci consistent en :

- une diminution de la négativité de T en AVF, si l'onde T était négative au départ

- une augmentation de la positivité de T en AVF, si l'onde T était positive au départ

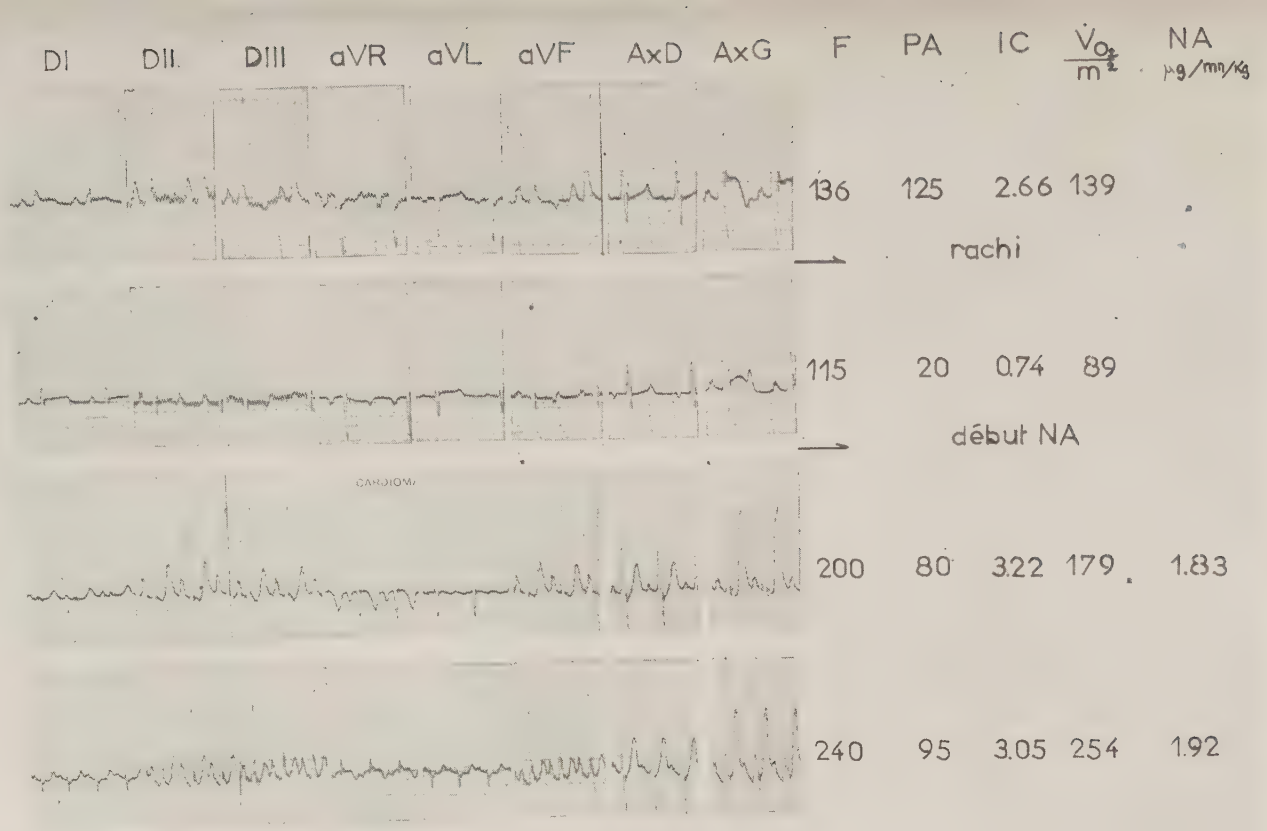
- une dépression et un sous-décalage du segment ST

Ces modifications s'accentuent lors

Chiens	Départ		Rachi-anesth.		Effet de la Noradrénaline				Arrêt N.A.
	F.	T cn Av F	F.	T cn Av F	F.	T cn Av F	Dose	Tr. Rythme	
306	142	~	115	~	136	∧	1 γ		pas de tracé
* 307	160	~	110	∧	150	∧	0.66 γ		retour à l'aspect initial : PA = 30 mm Hg
					240	∧	1.7 γ		
* 308	166	∧	100	∧	115	∧	0.22 γ	A. Resp. E.S.	retour à l'aspect initial : PA = 60 mm Hg
					130	∧	1.25 γ		
309	135	∨	111	∨	180	∧	1.82 γ	E.S.++	pas de tracé
310	92	~	79	~	75	∧	0.15 γ		passage par l'aspect initial

Tableau 48 : Modifications électrocardiographiques sous l'influence de la Noradrenaline, chez les chiens rachianesthésiés, avec hypotension prolongée

* = hypotension par hypoventilation



Chien **309**: Action NA après rachianesthésie et hypotension prolongée (180mn)

FIGURE 36

de l'augmentation de la dose de noradrénaline, mais elles existent déjà dans la plupart des cas pour une dose de 0,4 γ par kg par mn.

Ces modifications sont visibles dans les dérivations périphériques, aussi nous n'avons pas tenu compte des dérivations précordiales où le phénomène est encore plus net, mais dont la signification est peut-être plus discutable (fig. 34 et 3f)

Ces modifications disparaissent avec l'arrêt de la noradrénaline.

Ces modifications sont identiques, que l'animal soit simplement anesthésié, soumis à une vagotomie double, à une paralysie neuro-végétative totale associée ou non à une hypotension prolongée.

III - DISCUSSION

Si la réalité de modifications électrocardiographiques sous l'influence de la noradrénaline ressort clairement des résultats exposés plus haut, la signification de ces modifications prête à discussion. Ces modifications sont-elles en rapport avec les modifications hémodynamique induites par la Noradrénaline ? Témoignent-elles d'une souffrance myocardique ? Ou doit-on les considérer comme un épiphénomène sans importance ?

1 - La comparaison entre les modifications électriques et les données hémodynamiques ne montre aucune corrélation valable. Des aspects électriques semblables sont observés pour des modifications de débit cardiaque et de pression artérielle très différentes, si l'on analyse le groupe des témoins on constate par exemple :

chien 15: élévation de la P.A. (+ 50 p. 100)
index cardiaque inchangé (-4 p. 100)
modifications électriques nettes

chien 20 : index et pression inchangés
modifications électriques nettes

chien 16 : élévation de la P.A. (+ 32 p. 100)
augmentation de l'I.C. (+45 p.100)
modifications électriques nettes.

Dans cette dernière expérience (chien 16) on observe une augmentation notable du débit cardiaque et des modifications électriques extrêmement importantes - (fig. 33). L'arrêt de la perfusion de noradrénaline est suivi d'un retour du tracé à l'aspect initial en quelques minutes. Or un nouveau contrôle des données hémodynamiques a montré la persistance d'un débit cardiaque augmenté (+ 44 p. 100)

De même dans les groupes d'animaux avec paralysie du système neuro-végétatif par rachianesthésie, ou ne constate aucune corrélation entre l'influence hémodynamique de la Noradrénaline et l'apparition de modifications électriques. Que l'index cardiaque remonte simplement à son point de départ ou qu'il s'élève au-dessus, on constate les mêmes aspects sur l'électrocardiogramme. Le phénomène n'est pas plus net en cas d'élévation importantes de la pressio artérielle, que lorsque la pression revient simplement à son chiffre de départ.

2 - Sans doute, faut-il chercher une explication dans le sens d'une modification du métabolisme cellulaire sous l'influence de la Noradrénaline. Lors des expériences effectuées, une augmentation de la consommation d'oxygène a été constatée dans tous les cas sous perfusion de Noradrénaline . La consommation d'oxygène au niveau du muscle cardiaque a été étudiée par divers auteurs : H. Feinberg et L.N. Katz ont constaté une augmentation de la consommation d'oxygène au niveau du coeur sous l'influence de la Noradrénaline. D. Laurent a repris l'étude de ce problème mais en excluant le travail du coeur, le chien étant soumis à une circulation extracorporelle. Il a constaté dans tous les cas une augmentation de consommation d'oxygène au niveau

du myocarde accompagnant un accroissement du flux coronaire. R.M. Berne apporte les mêmes conclusions en ce qui concerne l'élévation de consommation d'oxygène, mais contrairement aux auteurs précédents il observe également dans tous les cas une augmentation de consommation d'oxygène supérieure à l'élévation du flux coronaire. Observant dans une première phase une réduction du flux coronaire, il en conclut que l'adrénaline et la noradrénaline sont essentiellement vaso-constrictrices, mais que l'action vasodilatatrice est secondaire à leur effet de stimulation du métabolisme cellulaire myocardique : l'effet vasodilatateur serait du en grande partie à l'hypoxie du muscle cardiaque induite par ces drogues.

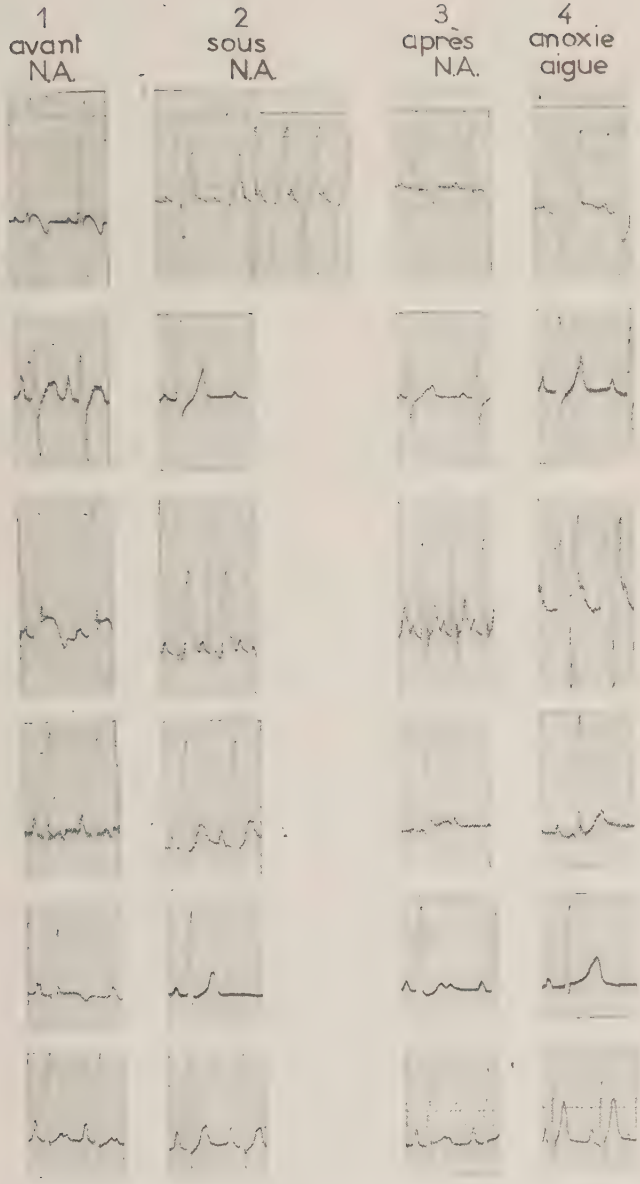
Dans nos expériences, une augmentation globale de la consommation d'oxygène a été constatée dans tous les cas sous l'influence de la noradrénaline. D'après ce qui a été vu plus haut, cette augmentation de la consommation d'oxygène au niveau du myocarde est peut-être susceptible d'expliquer les modifications électrocardiographiques.

La morphologie de l'onde de repolarisation, sous l'influence de la Noradrénaline, peut être rapprochée de certains faits déjà constatés au cours de l'anoxie - P. Vernant étudiant les effets électriques de l'anoxie expérimentale chez le chien avait montré que les principales manifestations étaient des troubles de la repolarisation, altérations primaires car indépendantes d'une modification de l'onde de dépolarisation. Or, pour des hypoxies modérées ces altérations étaient mineures et surtout très variables. Dans l'anoxie extrême il constatait l'apparition d'une onde T positive d'amplitude anormale. M. Blondeau expémentant sur le lapin, a observé des modifications de l'onde T tout-à-fait analogues à celles que nous rapportons : augmentation d'amplitude de l'onde T souvent considérable, prenant un caractère pointu mais gardant en règle son asymétrie normale. Mais ces modifications n'étaient nettes que dans les dérivations précordiales, l'étude des dérivations périphériques ne permettant pas de les soupçonner.

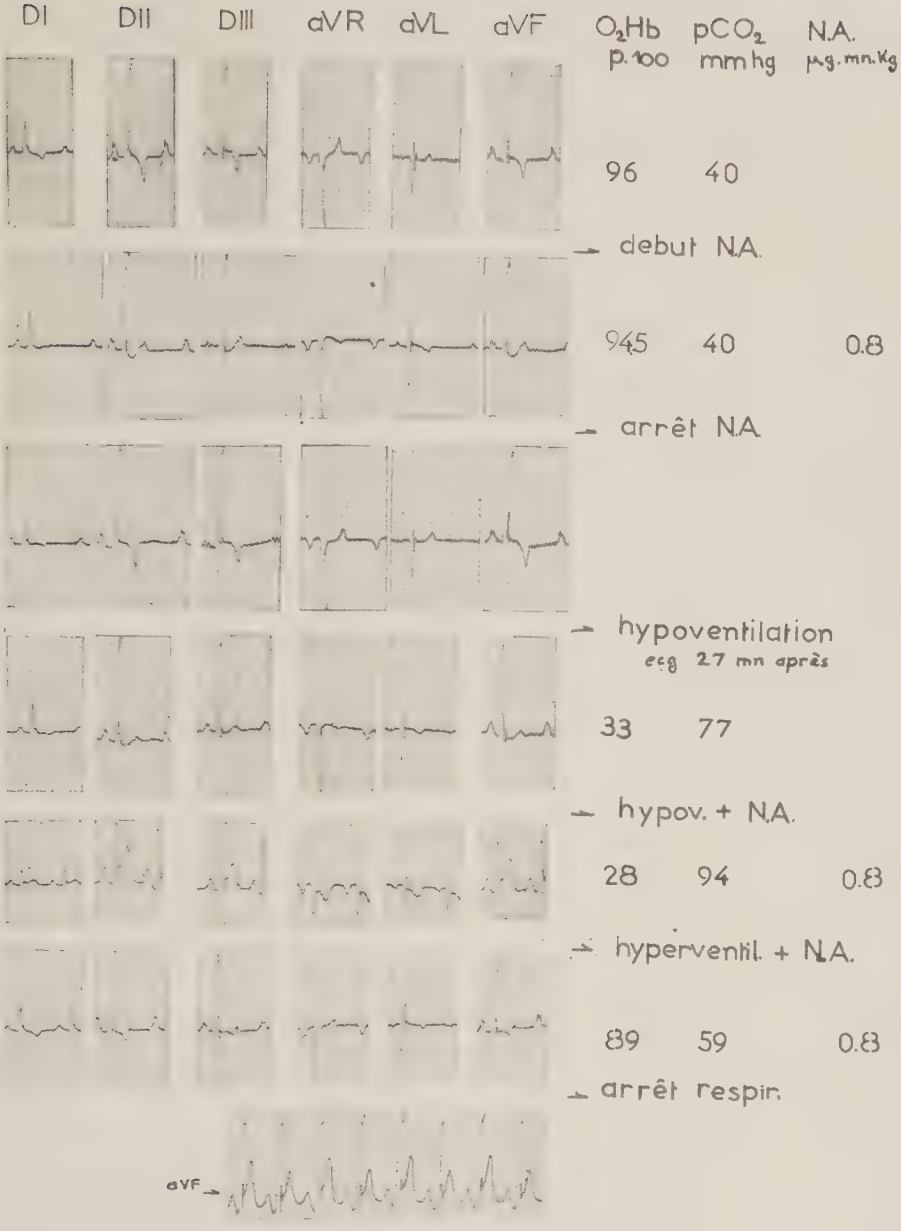
Enregistrant des tracés de chien paralysé et chez qui l'on arrête la ventilation artificielle, nous

avions constaté à la phase terminale des ondes T pointues et positives. Nous avons donc repris systématiquement l'étude des tracés électriques au cours de l'anoxie terminale chez les chiens soumis préalablement à une perfusion de noradrénaline. Les aspects successifs sont rapportés sur la fig. 37. On voit que chez les 6 chiens qui ont été étudiés, il existe lors de l'anoxie aigue des aspects électriques absolument identiques à ceux observés sous l'influence de la noradrénaline. L'anoxie aigue est réalisée de façon simple chez les animaux rachi-anesthésiés : il suffit de débrancher l'appareil de respiration artificielle. Dans une expérience, la paralysie respiratoire a été provoquée par l'injection intraveineuse de Flaxédil. Assurément, cette anoxie aigue s'accompagne d'une hypercapnie et d'une acidose, mais des études précédentes n'ont montré aucune modification analogue sur l'enregistrement des dérivations périphériques chez des animaux soumis à des acidoses avec hypercapnie considérable.

3 - Si les modifications électriques induites par la noradrénaline ont un rapport avec l'anoxie on peut supposer que l'adjonction d'une hypoxie importante à une perfusion de noradrénaline entrainera une majoration du phénomène. Dans ce but l'expérience suivante a été effectuée (figure 38) Le tracé initial montre une onde T négative en D_2 - D_3 - AVF; sous l'influence d'une perfusion de noradrénaline à 0,8 γ/kg/mn apparait un sous-décalage de ST dans ces dérivations, avec une onde T positive de faible amplitude. L'arrêt de la noradrénaline entraine le retour à l'aspect initial. L'animal est ensuite soumis à une hypoventilation importante puisqu'elle fait baisser la saturation oxyhémoglobinée artérielle à 33 p. 100. Les modifications électriques sont alors mineures mais nettes : l'onde T se positive à niveau mais reste de très faible amplitude. La mise en route d'une perfusion de noradrénaline à 0,8 γ/kg/mn fait apparaitre en quelques instants une onde T extrêmement ample (7mm en AVF) pointue et un sous décalage de ST. L'animal est alors soumis à une hyperventilation, la perfusion de noradrénaline étant poursuivie : l'onde T ample disparait, remplacée par une onde T de faible amplitude, diphasique + -.



Comparaison ECG sous N.A. et en anoxie aigue FIGURE 37



Chien N: ECG sous hypoventilation et N.A.

FIGURE 38

Lors de l'anoxie terminale, alors que la noradrénaline est arrêtée, on observe à nouveau un aspect identique à celui noté lors de l'association hypoventilation plus noradrénaline.

Il est donc permis de se demander si la noradrénaline n'a pas au niveau du myocardé une action métabolique dont les conséquences sont analogues à celles entrainées par l'hypoxie. Faut-il invoquer des modifications ioniques et notamment un transfert du K^+ hors des cellules : l'aspect étroit et pointu des ondes T pourrait le suggérer. M. Blondeau lors de l'étude de lhypoxie expérimentale chez le lapin avait soulevé le problème. Nous avons effectué des dosages de la kaliémie à plusieurs reprises sans trouver d'augmentation nette ; parfois même le potassium plasmatique était diminué. Il faudrait étudier les différences veino-artérielles coronaires en potassium pour apporter une réponse valable.

Il semble que ces constatations présentent un certain intérêt physio-pathologique. Il existe en effet des cas où le collapsus ne réagit pas à la thérapeutique noradrénalinique. La rareté des conditions d'études satisfaisantes ne nous permet pas d'avoir une opinion actuellement. Cependant, certains auteurs, tel L.B. Katz ont rapporté des observations d'altérations électriques de type ischémique chez l'homme sous l'influence de la noradrénaline, et même des manifestations cliniques de caractère angineux. On serait tenté d'opérer un rapprochement avec nos constatations expérimentales : peut-être y a-t-il des conditions où les effets cardiaques de la noradrénaline expliquent l'échec de la thérapeutique.

IV - CONCLUSIONS :

1 - En dehors des modifications de fréquence et des troubles du rythme, tous accidents bien connus

au cours de l'administration de Noradrénaline, les accidents électrocardiographiques constatés portent sur l'aspect de la repolarisation. Ils consistent en une disparition de la négativité de l'onde T en AVF si elle était négative au départ, une augmentation de la positivité de T en AVF si l'onde T était positive au départ, une dépression et un sous- décalage du segment ST. Toutes ces modifications sont identiques dans les différents groupes d'animaux étudiés, elles disparaissent avec l'arrêt de la perfusion de Noradrénaline.

2 - La signification de ces modifications est envisagée ensuite et permet de dégager les conclusions suivantes :

- la comparaison entre les modifications électrocardiographiques et les données hémodynamiques, ne montre aucune corrélation significative.

- ces altérations peuvent être mises sur le compte de modifications cellulaires métaboliques dont témoigne l'augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde sous l'influence de la Noradrénaline

- la morphologie de l'onde de repolarisation sous l'influence de la Noradrénaline peut évoquer des modifications constatées au cours de l'anoxie. En particulier les enregistrements de tracés sous perfusion de Noradrénaline puis après hypoxie terminale provoquée par arrêt de la respiration artificielle, permettent d'identifier chez le même animal, des aspects électriques absolument identiques en ce qui concerne l'onde de repolarisation. D'ultimes expériences montrent l'apparition d'ondes T beaucoup plus importantes chez les animaux hypoxémiques que chez les animaux témoins pour des doses identiques de Noradrénaline.

- Les effets myocardiques de la Noradrénaline sont envisagés comme un des facteurs responsables de la "Nor-adrénaline résistance" que présente le système cardio-vasculaire de certains sujets soumis à cette thérapeutique.

CONCLUSIONS

La nor-adrénaline joue depuis la découverte de son action physiologique un rôle fondamental dans le traitement des défaillances cardio-vasculaires. Malgré ses nombreux succès thérapeutiques, cette drogue n'a pas fait l'unanimité et nombreux sont les problèmes posés par son mode d'action, sa posologie et ses possibilités thérapeutiques. C'est dans le but d'essayer d'éclaircir quelques-uns de ces problèmes que nous avons entrepris ce travail expérimental concernant les effets hémodynamiques, métaboliques et électrocardiographiques de la nor-adrénaline chez le chien.

Nous avons commencé par envisager ces effets sur un plan purement pharmacologique, en étudiant les actions d'une perfusion continue de nor-adrénaline chez le chien uniquement anesthésié. Certaines divergences dans nos résultats nous ont incité à préciser les effets de la nor-adrénaline chez des animaux dont les possibilités de régulation cardio-vasculaire son amoindries, voire supprimées. Nous avons enfin aborder les effets de la nor-adrénaline au cours du collapsus cardio-vasculaire expérimental.

Ce travail repose sur 91 expériences réalisées chez 57 chiens.

o

o o

L'étude des effets hémodynamiques d'une perfusion veineuse de l-nor-adrénaline, à des doses comprises entre 0,4 et 2,4 ɣ par kg par mn a été effectuée chez 23 chiens anesthésiés au cours de 38 expériences. Nous avons retenu les conclusions suivantes :

1 - La perfusion de nor-adrénaline est suivie immédiatement d'une hypertension artérielle et d'une bradycardie qui diminuent lorsque se poursuit la perfusion de la même dose, mais qui réapparaissent lorsqu'on augmente la vitesse de perfusion.

2 - La consommation d'oxygène est constamment augmentée quelque soit la dose et croît avec la dose ; le seuil de signification étant 0,01.

3 - Le quotient respiratoire est toujours abaissé sous l'effet d'une perfusion de nor-adrénaline.

4 - La différence artérioveineuse en oxygène s'accroît sous l'influence de la nor-adrénaline, mais cette augmentation ne devient significative à un seuil satisfaisant que pour les doses 0,8 et 2,4 ɣ /kg/mn ; à cette dernière dose l'accroissement bien que significatif est très dispersé.

5 - L'index cardiaque voit sa moyenne augmentée pour chaque dose (10,10 et 11 %) avec un écart type qui s'accroît ; la dispersion des résultats est telle que les chiffres moyens n'augmentent pas lorsque la dose de nor-adrénaline injectée croît. La différence d'élévation pour chaque dose croissante n'est pas significative.

6 - La corrélation totale entre pression artérielle et index cardiaque a été recherchée : une complète indépendance de ces deux facteurs a été établie de telle sorte que le degré d'élévation de la pression artérielle ne permet en aucun cas de préjuger de la variation du débit cardiaque.

7 - Les corrélations liées entre l'index cardiaque et ses

deux composantes $\dot{V}O_2$ et $Ca\bar{v}O_2$ - $C\bar{v}O_2$ ont été établies : à toutes les doses utilisées les corrélations entre les variations d'index cardiaque et celles de la différence artério-veineuse en oxygène sont nettement plus significatives que celles reliant l'index à la consommation d'oxygène.

8 - Ces dernières corrélations sont capables d'expliquer la dualité des effets de la nor-adrénaline chez l'animal anesthésié : les effets métaboliques traduits par l'augmentation régulière de la consommation d'oxygène se juxtaposant aux effets plus purement hémodynamiques dont la résultante la plus constante est la corrélation inverse unissant différence artério-veineuse en oxygène et index cardiaque. C'est cette dernière corrélation qui permet d'expliquer l'hétérogénéité extrême des résultats concernant les effets de la noradrénaline sur l'index cardiaque chez le chien témoin anesthésié.

o

o o

Les effets hémodynamiques de la nor-adrénaline chez 10 chiens à nerfs vagues sectionnés ont été étudiés au cours de 18 expériences :

1 - Il faut d'abord rappeler que la section des X a des effets propres sur les différents facteurs hémodynamiques. Nous retiendrons les 3 faits suivants, consécutifs à la vagotomie :

- l'accélération de la fréquence cardiaque
- l'augmentation de la différence artério-veineuse en oxygène
- l'abaissement modéré de l'index cardiaque

2 - La section des X supprime en totalité la bradycardie

consécutive à la perfusion de nor-adrénaline. Dans ces conditions l'élévation de pression artérielle, sous l influence de la nor-adrénaline, est plus importante que chez les chiens témoins anesthésiés.

3 - Les effets métaboliques de la nor-adrénaline sont entièrement conservés chez l'animal vagotomisé : l'augmentation de la $\dot{V}O_2$ est aussi importante que chez les témoins pour des doses comparables ; les variations restent homogènes et très significatives.

4 - La différence artérioveineuse en oxygène diminue sous l'effet de la nor-adrénaline, chez le chien vagotomisé, à la différence de ce qui est constaté chez les témoins. Mais il faut noter que la section des X possède en elle-même la propriété d'augmenter cette différence.

5 - L'index cardiaque s'élève sous l'influence d'une perfusion de nor-adrénaline de manière plus importante que chez les témoins et surtout de manière moins dispersée. L'accroissement d'index cardiaque est de ce fait significatif même aux fortes doses de nor-adrénaline.

6 - Les corrélations entre l'index cardiaque et les autres paramètres montrent les faits suivants :

- la corrélation index-pression est meilleure chez les animaux vagotomisés que chez les témoins
- la corrélation index-consommation d'oxygène est significative pour les faibles doses, mais ne l'est plus pour les doses fortes
- la corrélation index cardiaque-différence artérioveineuse en oxygène est significative pour toutes les doses.

7 - L'interprétation de ces différences fondamentales entre chiens témoins et animaux vagotomisés s'édifie sur le fait que la section des pneumogastriques inhibe une partie des réflexes cardio-modérateurs qui sont engendrés par l'hyperpression artérielle déclenchée par la perfu-

sion de nor-adrénaline. Le conflit incessant entre l'augmentation de pression et de débit nor-adrénalinique et la stimulation des zones baro-sensibles périphériques, explique la diversité et l'hétérogénéité des résultats obtenus chez l'animal témoin anesthésié. La vagotomie supprimant une partie de l'effet cardio et vasculo-modérateur met en évidence une action plus nette de la nor-adrénaline sur l'index cardiaque et la différence artérioveineuse en oxygène. Il faut insister sur le fait que les effets métaboliques de la nor-adrénaline s'expriment de manière identique dans les deux groupes d'animaux, l'augmentation de la consommation d'oxygène restant de même valeur pour des doses identiques.

o

o o

Les modifications hémodynamiques de la nor-adrénaline ont été étudiées chez 16 chiens rachianesthésiés au cours de 22 expériences.

1 - La rachi-anesthésie a été réalisée dans tous les cas par des injections répétées de procaïne à 4 %, mais elle est effectuée selon deux techniques :

- dans un premier groupe, elle a été pratiquée lentement chez des animaux peu anesthésiés de telle sorte que la paralysie végétative ne s'accompagne que de faibles variations hémodynamiques

- dans un second groupe elle a été réalisée brutalement chez des animaux très anesthésiés de telle sorte qu'on réalise une hypotension avec effondrement du débit cardiaque et inhibition du tonus vaso-constricteur sympathique.

2 - Les animaux du premier groupe présentent après rachianesthésie les caractéristiques hémodynamiques suivantes :

- baisse modérée de la pression artérielle avec ralentissement du pouls

- diminution faible de l'index cardiaque avec augmentation modérée de la différence artério-veineuse en oxygène et abaissement très discret de la consommation d'oxygène.

Une perfusion continue de nor-adrénaline est administrée afin de rétablir la pression artérielle à son niveau initial ; on constate que la dose de nor-adrénaline nécessaire est faible (0,185 γ/kg/mn).

A cette remontée de la pression artérielle correspond :

- une augmentation très modérée de la $\dot{V}O_2$

- une diminution de la différence artérioveineuse en oxygène

- une élévation de l'index cardiaque qui se situe à des valeurs supérieures à celles de départ.

3 - Les animaux du second groupe présentent après rachianesthésie les caractéristiques hémodynamiques suivantes :

- baisse importante de la pression artérielle avec ralentissement du pouls

- diminution modérée de la consommation d'oxygène

- abaissement important de l'index cardiaque avec augmentation importante de la différence artérioveineuse en oxygène.

Les effets de la nor-adrénaline ont été étudiés en rétablissant trois niveaux tensionnels différents :

a - Pour une première catégorie la pression artérielle reste à un niveau inférieur à celui de départ ; les doses de nor-adrénaline nécessaires oscillent entre

0,23 et 0,42 γ/kg/mn. Dans ces conditions on assiste à une remontée de l'index cardiaque qui reste cependant toujours inférieur à l'index de départ.

b - Pour une seconde catégorie la pression artérielle atteint un niveau identique à celui de départ ; les doses de nor-adrénaline nécessaires sont en moyenne de 0,84 γ/kg/mn. L'augmentation d'index cardiaque est nette puisque celui-ci atteint des valeurs légèrement supérieures à celles de départ; la consommation d'oxygène dépasse faiblement le niveau initial tandis que la différence artérioveineuse en oxygène revient à sa valeur de départ.

c - Pour une troisième catégorie, la pression artérielle atteint un niveau supérieur à celui de départ ; les doses de nor-adrénaline nécessaires ont été plus considérables et assez variables (de 1,35 à 5,3 γ /kg/mn). Dans ces conditions l'augmentation d'index cardiaque est considérable et ce dernier atteint des valeurs nettement supérieures à celles de départ, tandis que la consommation d'oxygène croît et que la différence artérioveineuse en oxygène devient inférieure à la différence de départ.

4 - L'établissement des corrélations entre l'index cardiaque et les différents paramètres étudiés montre les faits suivants :

- il existe pour les 12 animaux du groupe II une corrélation significative entre les pourcentages de variations de la pression artérielle et de l'index cardiaque

- de même les relations index-consommation d'oxygène, index-différence artérioveineuse en oxygène, sont très corrélatives exprimées en valeur absolue, ou encore en pourcentage de variation.

5 - Ces derniers résultats sont particulièrement importants car ils prouvent qu'en cas de paralysie du système nerveux végétatif, les effets hémodynamiques de la l-nor-

adrénaline s'expriment pleinement : cette drogue augmente incontestablement le débit cardiaque en même temps que la pression artérielle. Il existe par ailleurs, une parfaite corrélation entre effets métaboliques, à savoir augmentation de consommation d'oxygène, et effets hémodynamiques c'est à dire augmentation de l'index cardiaque.

Les hypothèses émises à propos du rôle tampon des réflexes sino-carotidiens et cardio-aortiques au cours de l'hypertension nor-adrénalinique semblent parfaitement valables et les conclusions de ces expériences sur les chiens rachianesthésiés confirment celles obtenues chez les animaux vagotomisés.

o

o o

Les modifications hémodynamiques de la nor-adrénaline ont été envisagées enfin chez 8 chiens en collapsus cardio-vasculaire.

1 - Le mode d'obtention de ce collapsus cardio-vasculaire requiert la persistance d'une rachi-anesthésis spinale totale pendant 3 à 4 heures chez des animaux profondément anesthésiés ; dans ces conditions on réalise un tableau de choc irréversible qui survit après arrêt de toute nouvelle injection intrarachidienne de procaïne.

2 - Un tel procédé de collapsus cardio-vasculaire entraine le tableau hémodynamique suivant :

- une baisse très importante de la pression artérielle avec ralentissement de la fréquence cardiaque
- une diminution importante de la $\dot{V}O_2$
- un accroissement considérable de la différence artérioveineuse en oxygène
- un effondrement de l'index cardiaque

3 - L'effet de la nor-adrénaline a été étudié en l'administrant en perfusion cintinue jusqu'à l'obtention d'un niveau tensionnel identique à celui de départ ou encore à un niveau supérieur.

Pour un retour de la pression artérielle voisin du niveau initial la $\dot{V}O_2$ remonte à son niveau de départ. La différence artérioveineuse en O_2 diminue de manière telle que l'index cardiaque remonte mais toujours à un niveau inférieur à celui de départ.

Pour un retour de la pression artérielle supérieur à celui du niveau initial, la $\dot{V}O_2$ augmente de manière proportionnelle à la dose. La différence artérioveineuse en O_2 diminue également de telle sorte de l'index cardiaque augmente pour atteindre des valeurs supérieures aux valeurs initiales, mais ceci pour une dose de nor-adrénaline toujours importante.

4 - Les corrélations entre l'index cardiaque et ses paramètres $\dot{V}O_2$ et $CaO_2 - C\bar{v}O_2$ après perfusion de nor-adrénaline sont satisfaisantes : les chiffres obtenus sont homogènes et les variations corrélatives. Ces conclusions rejoignent celles obtenues chez les chiens simplement rachianesthésiés.

5 - Les conséquences pratiques de ses résultats hémodynamiques sont les suivantes :

a - elles confirment l'efficacité de la nor-adrénaline au cours du collapsus cardio vasculaire ; ce médicament n'a pas qu'une simple action pressive mais il augmente effectivement l'index cardiaque.

b - si l'on a adopté la pression artérielle comme critère de surveillance de l'état cardio vasculaire, on s'aperçoit que l'augmentation d'index cardiaque est proportionnelle au niveau tensionnel qui lui-même dépend de la dose utilisée.

c - un fait très important est la constante augmentation de métabolisme enregistrée sous l'effet de

la nor-adrénaline qu'il s'agisse d'animaux témoins, rachi-anesthésiés ou encore en collapsus cardio-vasculaire. C'est dire la prudence avec laquelle il faut peut-être utiliser ce médicament chaque fois que le métabolisme cellulaire du malade est très augmenté.

o

o o

L'étude des modifications électrocardiographiques a montré les faits suivants :

1 - En dehors des modifications de fréquence et des troubles du rythme, tous accidents bien connus au cours de l'administration de la nor-adrénaline, les accidents électrocardiographiques constatés portent sur l'aspect de la repolarisation consistant en une diminution de la négativité de l'onde T en AVF si elle était négative au départ, une augmentation de positivité de T en AVF si elle était positive au départ, une dépression et un sous-décalage du segment ST. Toutes ces modifications sont identiques dans les différents groupes d'animaux étudiés ; elles disparaissent avec l'arrêt de la perfusion de nor-adrénaline.

2 - La signification de ces modifications électriques est ensuite envisagée et permet de dégager les conclusions suivantes :

a - La comparaison entre modifications de l'E.C.G. et les données hémodynamiques ne montre aucune corrélation significative.

b - Ces altérations peuvent être mises sur le compte de modifications cellulaires métaboliques dont témoigne l'augmentation de consommation d'oxygène du myocarde sous l'influence de la nor-adrénaline.

c - La morphologie de l'onde de repolarisation sous l'influence de la nor-adrénaline peut évoquer des modifications constatées au cours de l'anoxie. En particulier l'enregistrement des tracés pendant la perfusion de nor-adrénaline puis après hypoxie terminale provoquée par arrêt respiratoire permet d'identifier chez le même animal des aspects électriques absulument identiques de l'onde de repolarisation.

D'ultimes expériences montrent l'apparition d'ondes T beaucoup plus importantes chez les animaux hypoxémiques que chez les animaux témoins pour des doses identiques de nor-adrénaline.

d - Les effets myocardiques de la nor-adrénaline sont envisagés comme un des facteurs responsables de la "nor-adrénalino-résistance" que présente le système cardio-vasculaire de certains sujets soumis à cette drogue.

Vu, le Doyen :

L. BINET

Vu, le Président de Thèse :

P. MOLLARET

Vu et Permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALLELA A., WILLIAMS F.L., BOLENE-WILLIAMS C. et KATZ L.N. - Interrelations between cardiac oxygen consumption and coronary blood flow - Am. J. Physiology I955 I83 570 - 578

2 - ALLEN N.F. Studies on the depressive cardiac reflex after vagotomy - Am. J. Physiology I934 II0 602-6I0.

3 - ALQUIST-TAYLOR, RAWSON, SYDOW - Comparative effects of epinephrine and levartorenol in the intact anesthetized dog. J. of Pharmacol. Exper. Therap. I954 II0 352-359.

4 - AUSHERMAN H.M. Prolongation of spinal anesthesia with levophed intrathecally - Am. J. Surg. I95I 8I 52I - 523.

5 - BARCROFT H, KONZETT H. On the actions of Noradrenaline, Adrenaline and Isopropyl-Noradrenaline on the artérial blood pressure, heart rate and muscle blood flow in man. J. Physiology I949 II0 I94-204.

6 - BARCROFT H., STARR I. Comparison of the actions of Adrenaline and Noradrenaline on the cardiac out put in man. Clin. Sc. I95I I0 295-303

7 - BAYER O., BLUMBERGER K. and EFFERT - Uber Kreislaufund Hergwirkungen des Noradrenalin (Arterenol) beim Menschen . Cardiologia I950 I6 I45-I49

8 - BEAUVALLET M. - Adrenaline. Noradrenaline. Actualités pharmacodynamiques I955 VIII I-26.

9 - BEAUVALLET M. - Action sur la pression artérielle du chien de l'adrenaline, noradrenaline et corbasil - C.R. Soc. Biol. I949 I43 II-I3.

I0 - BERGMANN H. - Advantages and disadvantages of prolonged use of nor-epinephrine. Intern. J. Anesth. I953 I 29-34.

II - BERNE R.M. - Effects of epinephrine and nor-epinephrine on coronary circulation. Circul. Res. I958 5 644-648.

I2 - BING R.J. - Metabolisme du coeur - Presse Méd. I958 66 45 I0I5-I0I7.

I3 - BLACKET R.B., PICKERING G.W. and WILSON G.M. The effects of prolonged influsions of noradrenaline and adrenaline on the arterial pressure of the rabbit- Clin. Sc. I950 9 247-257.

I4 - BLONDEAU M. - Le débit cardiaque - Physiologie Altérations en pathologie cardiaque - France Médicale I956 2 I3-26.

I5 - BOWMANN W.C., ZAIMIS E. - The effects of Adrenaline and Isoprenaline on skeletal muscle contractions in the cat. J. Physiology I958 I44 92-I07.

I6 - BROWN R.V. - Dose response curves for the blood p pressure effects produced by graded doses of l - épinephrine and l-nor-epinephrine . J. pharmacol. and Exp. Ther. I952 I05 I39-I55.

I7 - BROWN R.V. , HILTON J.G. - Baro receptor reflexes in dogs under chloralose anesthesia. Amer. J. Physiology I955 I83 433-437.

I8 - BURN HUTCHEON - The action of noradrenaline Brit. J. Pharmacol. I949 4 373 - 380.

I9 - BURGH DALY M. de, LUCK C.P. - The effects of adrenaline and noradrenaline on pulmonary haemodynamics with special reference to the role of reflexes from carotid sinus baroreceptors. J. Physiol. I959 I45 I I08-I23.

20 - BURGH DALY M. de, LUCK C.P. - The effects of carotid sinus baroreceptors reflexes on pulmonary artérial pressure and pulmonary blood flow in the dog J. Physiol. I958 I43 343-368.

2I - CATCHPOLE B.N., HACKEL D.B. et SIMEONE F.A.- Coronary and peripheral blood flaw in experimental hemorragic hypotension treated with l-nor-epinephrine - Ann. Surg. I955 - I42-372.

22 - CHATONNET J., MAZARS P., DISSARD P. - Sur les causes de la lyse progressive de l'effet hypertenseur lors des injections continues d'adrénaline - C.R. Soc. Biol. Paris I955 I49 I27-I29

23 - COURNAND A., LEQUIME J., REGNIERS P. L'insuffisance cardiaque chronique - Masson et Cie Edit. Paris I952.

24 - CUYPERS H. - Au sujet du rôle compensateur joué par les zônes barosensibles cardioartique et sino carotidienne dans l'action vaso-motrice des substances pharmacodynamiques. Arch. Int. Pharmacodyn. I935 50 226-236.

25 - DELAUNOIS A.L., VAN DEN BERGHEN - Influences of Noradrenaline on cardiac output and Métabolism of anesthetized dogs. Arch. Inter. Pharmacodyn. I954 99 435-44I.

26 - DENISON A.B., GREEN H.D. Effects of Epinephrine and Nor-epinephrine on the conary circulation and myocardial contraction. Circul. Res. I958 5 633-634.

27 - DRIVER R.L., VOGT M. - Carotid sinus reflex and c contraction of the spleen. Brit. J. Pharmacol. I950 5 505-509.

28 - DUANE-COLLIER H. , MEYERS F.H., SCHMITT G.H. Hemodynamic effects of infusions of Epinephrine and Arterenol in Normal and Shocked Dogs. Am. J.

Am. J. Physiol. I957 I89 2 224-228.

29 - DUNER H., Von EULER U.S. Secondary fall in blood pressure following Nor-adrenaline infusion in the cat. Acta. Physiol. Scand. I956 38 355-363

30 - Von EULER U.S. - Some aspects of the rple of Nor-adrenaline and adrenaline in Circulation Am. Heart J. I958 56 469.

3I - Von EULER U.S. - Noradrenaline - Springfield Ill Thomas I956.

32 - FEINBERG H, KATZ L.N. Effects of Catecholamines l-Epinephrine and l-Nor-epinephrine on coronary Flow and oxygen metabolism of the myocardium Am. J. Physiol. I958 I93 I5I-I56.

33 - FOLKOW B., FROST J., UVNAS B. - Action of acetyl-choline, adrenaline and nor-adrenaline on the coronary blood flow of the dog. Acta Physiol. Scand.I949 I7 20I-205.

34 - FOWLER N.O., WESTCOTT R.N., SCOTT R.C., Mc GUIREJ. The effects of Nor-epinephrine upon pulmonary arteriolar resistance in man. Cl. Inv. 1951-30-517-523

35 - FRANK E.D., FRANK H.A., JACOB S., WEIZELH A.E., KORBAUH and FINE J. - Effect of nor-epinephrine on circulation of the dog in hemorragic shock Am. J. Physiol. I956 I86 74-78

36 - GARB S. - Inotropic action of Epinephrine, arterenol and N-isopropyl -norepinephrine on heart muscle. Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd. I950 73 I34

37 - GILMORE J.P. - Effectiveness of levarterenol during hemorragic hypotension Am. J. Physiol. I958 I95 473-475.

38 - GILMORE J.P. - Response of estimated hepatic blood flow to graded hemorrhage and the infusion of levarterenol. Am. J. Physiol. I958 I95 469-472.

39 - GILMORE J.P., SMYTHE C.M., HANDFORD S.W. The effects of lev-Nor-epinephrine on cardiac output in the anesthetized dog during graded hemorrhage.

40 - GOLDENBERG M. APGAR V., DETERLING R., PINES K.L. Nor-epinephrine (arterenol, sympathin N) as a pressure drug. J.A.M.A. I949 I40 776-778

4I - GOLDENBERG M; PINES K.L., BALDWIN E.D. The hemodynamic response of man to epinephrine and nor-epinephrine and its relation to the problèm of hyper - tension - Am. J. Méd. I948 - 5 - 792-806

42 - GOODALL - Studies of Adrenaline and Nor-adrénaline in mammalian heart and suprenals. Acta Physiol. Scand. I95I 24 suppl. 85

43 - GREENE N.M. - Physiology of spinal anesthesia William & Wilkins. Baltimore - ed. I958.

44 - HAZARD R., BEAUVALLET M., HAZARD J., MOUILLE P., Contribution à l'étude du mécanisme de l'abaissement de la pression artérielle observé chez le chien soumis à une perfusion continue d'adrénaline et de nor-adrénaline à dose hypertensive J. Physiologie I959 51 53 - 64.

45 - HAZARD R. , BEAUVALLET M., GIUDICELLI - Inversion des effets hypotenseurs de petites doses d'adrénaline par l'extrait posthypophysaire et la naphtazoline. C.R. Soc. Biol. I952 I46 I83-I85.

46 - HERMANN H. La lyse et l'inversion des effets tensionnels de l'adrénaline - Actualités Pharmacol. I955 VIII 87-I06.

47 - HERMANN H. Les mécanismes de la lyse et de l'inversion des effets hypertenseurs de l'adrénaline Arch. Inter. Pharmacol. I957 II0 83-9I

48 - HERMANN H. CHATONNET J., VIAL J. - Sur quelques faits concernant les phénomènes d'inversion de l'adrénaline. J. Physiologie Paris I954 - 46 - 384-386.

49 - HEYMANS C. Sinus carotidien , pression artérielle céphalique et fréquence cardiaque. Arc. Inter. Pharmacol. I930 39 334-344

50 - HEYMANS C., DELAUNOIS A.L. - Action of Nor-epinephrine on carotid sinus arterial walls and blood pressure. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. I955 89 597-598.

5I - HEYMANS C., FORBES S., HSU H.Y. Spinal vasomotor réflexes associated with variations in blood pressure. Am. J. Physiol. I936 II7 6I9 - 629

52 - HEYMANS C., SCHAEPDRYMER A.D. de , KING T.O. - Carotid sinus baroreceptors and adrenalin hypertension. Arch. Int. Pharmacod. I956 I07 479-492.

53 - HEYMANS C., VLEESCHOUWER G.R. de, Mécanism of bradycardia by noradrenaline. Arch. Inter. Pharmaco I950 84 40I-408.

54 - JOURDAN F., FAUCON G. - Action de la noradrenaline sur le débit coronaire. C.R. Soc. Biol. I958 I52 623-625.

55 - JOURDAN F., GUILLET R. - Sur les effets tensionnels de la rachicocaïnisation de la moelle C.R. Soc. Biol. I942 I36 589-590.

56 - KATZ L.N. , WILLIAM F.L., LAURENT D., BOLENE-WILLIAMS C., FEINBERG H.- Effects of l-norepinephrine on coronary flow and Oxygen consumption of the intact open chest dog. Fed. Proc. I956 I5 I06.

57 - KING B.D., SOKOLOFF L. , WISCHLER R.L. - The effects of l-épinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man. J. Cli. Invest. I952 31 273-279.

58 - KORY R.C., CLOSE S., WAGNER J.A., KLOEHN JrR.A. Effect of Noradrenaline on the survey in acute experimental haemorragic hypotonsion J. Lab. Clin. Med. I956 48 9I7-9I8.

59 - LANDI M. - La Noradrenaline et les états de choc Presse méd. I955 63 62-I25

60 - LANSING A.M. and STEVENSON J.A.F. - Mechanism of action of norépinephrine in hemorragic shock - Am. J. Physiol. I958 I93 289-293.

6I - LAURENT D., WILLIAM F.L. , BOLEMG-WILLIAMS C., KATZ L.N. - Effects of heart rate on coronary flow and cardiac Oxygen Consumption. Am. J. Physiol. I956 I85 355 - 363

62 - LAURENT D., CHEVRIER J.L., GAUDEAU S., VALON M., LEROY J. - Etude expérimentale de l'action de la Noradrenaline sur le flux coronaire et le métabolisme cardiaque (sous circulation extra-corporelle) Rev. Fr. et. Clin. Biol. I959 4 242-254.

63 - LEVY M.N., BRIND S.H. - Influence of l-Norepinephrine upon cardiac output in anesthetized dogs. Circul. Res. I957 I 85-90.

64 - LILJEDAHL SO. et Von EULER U.S. - Elimination of noradrenaline from the spinal fluid. Acta Chir.

Scandinav. 1954 - 108 - 163-169.

65 - MEIER R., TRIPOD J., WIRTZ E. - Modifications générales de la circulation et du débit cardiaque chez le lapin sous l'influence de l'adrénaline et de l'artérénol. Arch. inter. Pharmac. 1950 · 81 458-462.

66 - MILLER A.T., SHIFRIN., A. KAPLAN, B.M. GOLD, H. BILLINGS A., KATZ L.N. - Arterenol in treatment of schock. J.A.M.A. 1953 152 1198-1201

67 - MOLLARET P., POCIDALO J.J., CARA M., TARDIEU G., DAMOISEAU B., - Survie prolongée du chien après section médullaire totale en C.I. - C.R. Soc. Biol. 1954 - 1152-1155.

68 - MOYER J.H., HANDLEY C.A., HUGGINS, R.A. - Nor-adrénaline and choc. Cir. Res. 1954 2 441-447.

69 - MOYER J.H., SKELTON J.M., MILLS L.C., Norepinephrine ; effect in normal subject, use in treatment of schock unresponsive to others messures. Am. J. Med. 1953 15 330-343.

70 - NASH C.B., DAVIS F. et WOODBURY R.A. - Cardiovascular effects of anesthesic doses of pentobarbital Sodium - Am. J. Physiol 1956 - 185 - 107 - 112.

71 - PAGE I.H., Mc. CUBBIN J.W., GREEN J.H. - Influence of the carotid and sortic baroreceptor reflexes on response to pressor drugs. Acta cardiol. Brux. 1956 10 203-218.

72 - POCIDALO J.J., TARDIEU G., TARDIEU C., FINETTI P. Anesthésie spinale totale et réactions vasculaires sympathiques - Rev. Fr. Et. Clin. et Biol. 1958 - 3 273-274.

73 - PUGH L.C.C., WINDHAM C.L. - The circulatory effects of high spinal anesthesia in hypertensive and control subjects. Clin. Sc. 1950 9 189-203

74 - REIDENBERG M.M., OHLER E.A., SEVY R.W. - Cardiovascular responses to Norepinephrine in Acute Adrenal Insufficiency. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1958 97 889-892.

75 - SANCETTA S.M., LYNN R.B., SIMEONE F.A., SCOTT R.W., Studies of hemodynamic changes in Humans following induction of low and high spinal anesthesia. Circul. 1952 6 559-566.

76 - SCHMIDT C.F., COMROE J.H. - Functions of the carotid and aortic bodies. Physiol. Rev. 1940 20 115-137.

77 - SHADLE O.W., MOORE J.C., BILLIC D.M. ; Effect of the l-arterenol infusion on "central blood volume" in the dog. Circul. Res. 1955 3 385-389.

78 - SIMEONE F.A., HUSNI E.A., WEIDNER M.C. - Jr. The effect of l-norepinephrine upon the myocardial Oxygen tension and survival in acute hemorragic hypotension. Surgery 1958 44 168-172

79 - TARDIEU G., TARDIEU C., BOIRON M., HIMBERT J., POCIDALO J.J. - Evolution du débit cardiaque et de la résistance périphérique après nécrose importante du bulbe. J. Physiologie. 1952 44 333-334.

80 - TARDIEU C., POCIDALO J.J., FINETTI P., TARDIEU G., Modification du débit cardiaque provoquées par la rachianesthésie médullaire totale. Etude expérimentale chez le chien anesthésié. Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1958 3 5 446-454.

81 - TARDIEU G., TARDIEU C., POCIDALO J.J., Anesthésie médullaire totale. Etude hémodynamique. Premiers résultats J. Physiologie 1957 49 390-394.

82 - THIBAULT O., Adrénaline et Sympathine. Action de la Nor-adrénaline sur la consommation d'Oxygène du rat blanc. C.R. Soc. Biol. 1948 142 47-50.

83 - VAN SLYKE D.D., NEILL J.M., The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and by manometric measurement. J. Biol. Clin. 1924 61 523-525.

84 - VLEESCHHOUWER G.R. de, DELAUNOIS A.L., VERKERE L., Influence de l'adrénaline, la l-noradrénaline et de quelques adrénolytiques de synthèse sur les échanges respiratoires. Arch. Inter. Pharmacodyn. 1950 81 400-403

85 - WERKO L., BERSEUS S. LAGERLOF H. A comparison of the direct Fick and the Grollmann methods for determi-

nation of cardiac output in man. J. Clin. Invest. 1949 28 516-521.

86 - MERKO L., LAGERLOF H. - Studies on the circulation in man. IV Cardiac out-put and blood pressure in the right auricle right ventricle and pulmonary artery in patients with hypertensive cardio-vascular disease. Acta Med. Scand 1949 133 427-430.

87 - WEST J.W., GUZMAN S.V., BELIST S. - Comparative cardiac effects of various sympathomimetic amines. Circul. 1957 16 950-958

88 - WEST J.W., MERKER H., LEGGNER H.E., MEZGER E., Effect of continuous intravenous infusion of Epinephrine and Norepinephrine on coronary sinus blood Oxygen saturation Fed. Proc. 1954 13 163.

89 - WITHAM A.C., FLEMING J.W. - The effect of epinephrine on the pulmonary circulation in man. J. Clin. Invest. 1951 30 707-717.

90 - ZANETTI M.E., OPDYKE D.F. - Similarity of acute homodynamic response to Epinephrine and Levarterenol. J. Pharm. Exp. Therap. 1953 109 107-115.

91 - LAMOTTE : Méthodes statistiques en biologie - 1957 - Masson.

92 - MORICE F. et CHARTIER F. : Méthode statistique - 1954 - Imprimerie nationale.

TABLE DES MATIERES

Introduction p. 1

Techniques générales p. 5

Chapitre I : Modifications hémodynamiques de la Noradrénaline chez le chien anesthésié p. 23

Chapitre II : Modifications hémodynamiques de la Noradrénaline chez le chien bivagotomisé p. 55

Chapitre III : Modifications hémodynamiques de la Noradrénaline chez le chien rachianesthésié p. 81

Chapitre IV : Modifications hémodynamiques de la Noradrénaline chez le chien en collapsus cardiovasculaire p. 107

Chapitre V : Effets électrocardiographiques de la Noradrénaline p. 131

Conclusions p. 145

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-Ve
Téléphone : ODEon 58-90